

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000256 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/422, 31/435 // (A61K 31/435, 31:422) (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06237 (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2002 (07.06.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 29 725.4 20. Juni 2001 (20.06.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

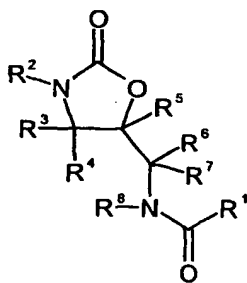
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR COMBINATIONAL THERAPY

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of thrombo-embolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

WO 03/000256 A1



CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 06/2003 vom 6. Februar 2003, Sec-
tion II

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung:

6. Februar 2003

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der
5 Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des
10 Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa
15 inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
20 1998) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
25 thromboembolischen Erkrankungen.

Thromboembolische Gefäßerkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Ländern (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and
30 stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Die antikoagulatorische Therapie hat sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen,

um thrombotische Gefäßverschlüsse zu vermeiden bzw. um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen, bewährt und nimmt einen hohen Stellenwert bei der Prophylaxe und Behandlung von koronaren, peripheren und cerebralen Gefäßerkrankungen ein, sowie bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Venenthrombosen und Lungenembolien.

Ursache für thromboembolische Komplikationen können atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sein, insbesondere Störungen der Endothelfunktion, die zu akuten thrombotischen Verschlüssen führen können. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig ist. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Antikoagulantien den Verlauf der arteriellen Gefäßerkrankung nicht entscheidend beeinflusst. Eine gezielte Behandlung der Risikofaktoren in Verbund mit einer antithrombotischen Therapie ist daher vorteilhaft.

Risikofaktoren für koronare, periphere und cerebrale Gefäßerkrankungen sind beispielsweise: Erhöhte Serumcholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Präventivmedizinische Prinzipien basieren auf dem Ausschalten dieser Risikofaktoren. Neben der Änderung von Lebensgewohnheiten gehören dazu auch pharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise eine antihypertensive Therapie, lipidsenkende Arzneimittel oder Thromboseprophylaxe. Darüber hinaus ist zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankung die Kombination mit Koronartherapeutika geeignet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit bestimmten anderen Wirkstoffen interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Krankheiten besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine.

Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

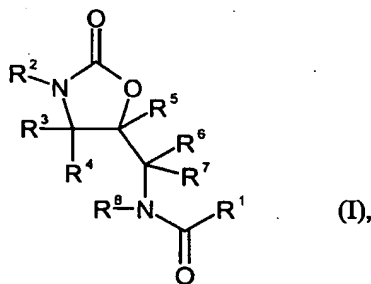
5

B) anderen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

10 Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt
15 werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)

20



in welcher:

25 R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

5 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für
(C_1-C_6)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10 Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der
Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C_1-C_8)-Alkyl,
das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert
sein kann; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; (C_1-C_8)-Alkoxy; Imidazolinyll; $-C(=NH)NH_2$;
Carbamoyl; und Mono- und Di-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl,

20 R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

25 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30 wobei:

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu
 5 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Hetero-
 10 cyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- oder für eine kovalente Bindung steht;

15 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Hetero-
 20 arylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei:

30 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

5 und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkyl-amino-(C₁-C₄)-alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ oder $-\text{COR}^{33}$ bedeuten,

wobei

R^{33} (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₅-C₁₀)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach
10 durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,
A-M-,
15 D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
20 D-M-B-,

wobei:

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere
25 für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;
der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu
2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-
Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

10 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Hetero-arylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

15 wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

25 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

30 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-

gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

5 R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder
10 -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vor-
25 zugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 D-M-B-,

5

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-
 gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-
 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-,
 -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

10

15

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von
 Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-
 Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy;
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-
 Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20

25

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrer-
 seits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe
 von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

30

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

5 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

10 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

15 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

25 Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

30 R¹ für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

- A-,
 A-M-,
 5 D-M-A-,
 B-M-A-,
 B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 10 D-M-B-,

wobei:

- der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
 15 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der
 20 Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

- 25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl,
 30 Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

5

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

15 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

20

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

25

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl stehen

30 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5 R^1 für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R^2 für D-A- steht:

10 wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

15 der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

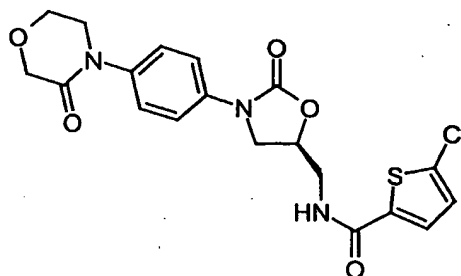
20 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

25 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden

30 Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

5 Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

10

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als
15 antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

20

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

25

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Umfasst sind sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren

jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

10 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essig-
15 säure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

20 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

25 Als „Hydrate“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres
30 Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind

Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

5 Als „Prodrugs“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

10 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-
propyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition
15 leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils
20 anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl, Alkanoylalkyl, Amino-alkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.
Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder
25 Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils
30 anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

(C₂-C₆)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

5

(C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

10

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl und Alkoxy-carbonyl.

15

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

20

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

25

30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

- 5 (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 10 (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

- 15 (C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

- 25 (C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyl, Indolyl,

Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazoliny. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

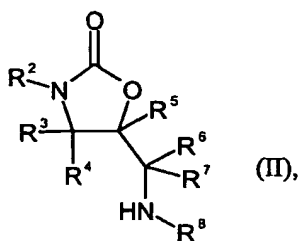
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl.

Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

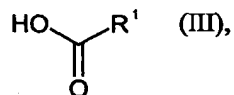
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

5 die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

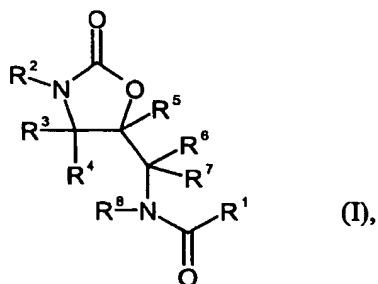
der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

15

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



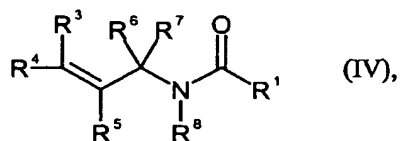
in welcher

5 die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



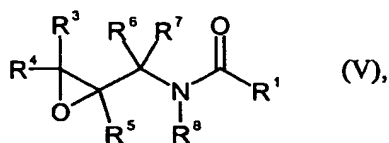
15

in welcher

die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5 die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10 und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

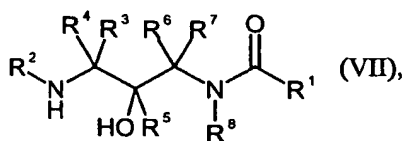


15 in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

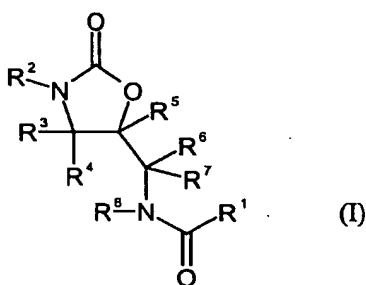


in welcher

25 die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder
5 Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass R^2 einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder
20 mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

5

und/oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

10

und/oder

15

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

20

und/oder

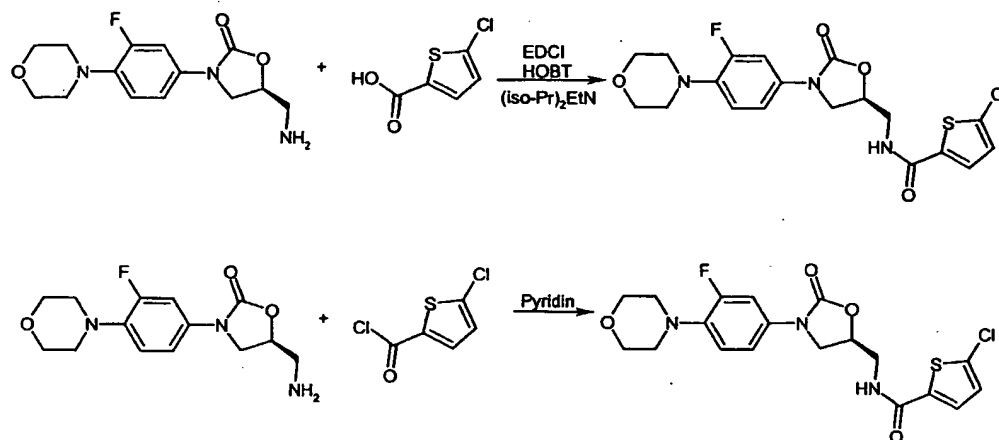
25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

30

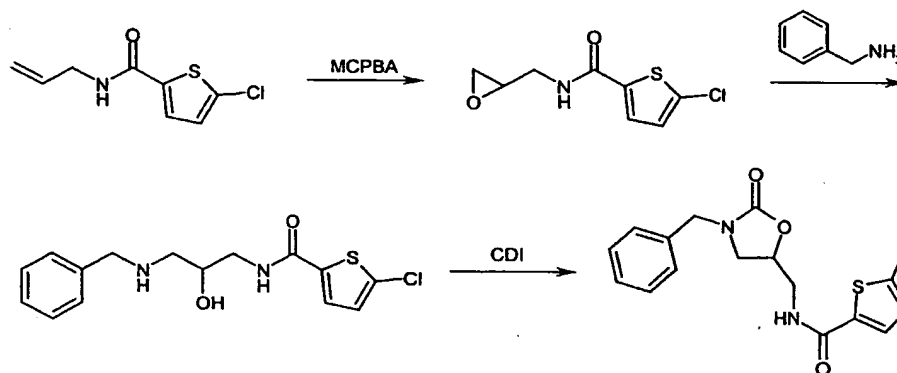
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



5

[B]



10

Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



(7)

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 32 549 A 1**

⑤1 Int. Cl. 6:
A61 K 35/78
C 07 D 311/62
// A61K 31/35

②1 Aktenzeichen: P 44 32 549.5
②2 Anmeldetag: 13. 9. 94
④3 Offenlegungstag: 16. 3. 95

DE 44 32 549 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
13.09.93 KR 18376/93

⑦1 Anmelder:
Hur, Kye Sung, Seoul/Soul, KR

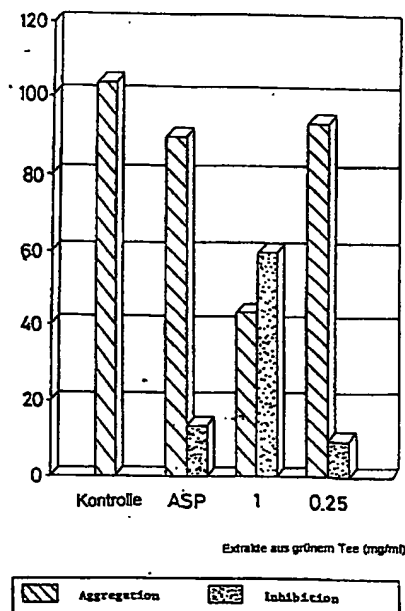
⑦4 Vertreter:
Kuhnen, R., Dipl.-Ing.; Wacker, P., Dipl.-Ing.
Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Fürniß, P., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Brandl, F., Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte;
Hübner, H., Dipl.-Ing., Rechtsanw.; Winter, K.,
Dipl.-Ing.; Roth, R., Dipl.-Ing.; Röß, W.,
Dipl.-Ing.Univ.; Kaiser, J.,
Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat.; Pausch, T.,
Dipl.-Phys.Univ.; Henninger, B., Dipl.-Ing. Univ.,
Pat.-Anwälte, 85354 Freising

⑦2 Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Pharmazeutische Erzeugnisse mit Antithromboseaktivität sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Erzeugnisse mit antithrombotischen, Thrombogenese-hemmenden oder Thromboseursachen-hemmenden Aktivitäten. Genauer ausgedrückt betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Erzeugnisse, welche pharmakologisch annehmbare gepulverte Extrakte aus grünen Teeblättern als neuen und stabilen Wirkbestandteil, der eine überragende Thromboseursachen-hemmende Aktivität hat, enthalten und unter Verwendung eines verbesserten progressiven Verfahrens hergestellt werden. Die vorliegende Erfindung liefert Erzeugnisse mit Antithromboseaktivität, welche einen Extrakt aus grünem Tee als Wirkbestandteil und herkömmliche Hilfsstoffe, welche allgemein für pharmazeutische Erzeugnisse verwendet werden, wie z. B. Vehikel, Verdünnungsmittel, Antioxidanzien usw., enthalten, und weiterhin ein Verfahren zu deren Herstellung.



DE 44 32 549 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01. 95 408 081/634

20/35

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Erzeugnisse gemäß Anspruch 1 mit antithrombotischen, Thrombogenese-hemmenden und Thromboseursache-hemmenden Aktivitäten.

5 Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Erzeugnisse gemäß Anspruch 9 sowie ein allgemeines Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus grünem Tee gemäß Anspruch 11.

Genauer gesagt, betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Erzeugnisse mit antithrombotischen, Thrombogenese-hemmenden und Thromboseursache-hemmenden Aktivitäten, welche pharmakologisch annehmbare gepulverte Extrakte aus Blättern von grünem Tee als einen Wirkstoff enthalten, welcher neu und stabil ist, und eine hervorragende Aktivität bei der Thromboseursachenhemmung aufweist und hergestellt wird, indem ein verbessertes progressives Verfahren verwendet wird (hiernach werden antithrombotisch, Thrombogenese-hemmend und Thromboseursache-hemmend als "antithrombotisch" bezeichnet).

Grüner Tee ist im Fernen Osten, ausgehend von China und Japan, als ein Luxusartikel mit medizinischen Werten anerkannt worden.

Die Blätter von grünem Tee enthalten Gerbstoffe aus grünem Tee (Tannine), Koffein, Ascorbinsäure, Tocopherole, Flavonole, Polysaccharide und β -Carotin usw. als chemische Bestandteile. Unter diesen sind Koffein, Ascorbinsäure und die Tannine aus grünem Tee die Hauptbestandteile. Koffein und Ascorbinsäure sind in vielen anderer Kräutertees enthalten, jedoch stellen die Tannine aus grünem Tee, welche durch die Catechine verkörpert werden, einen außergewöhnlichen Bestandteil dar, welcher nur in grünem Tee gefunden wird. Vier Hauptcatechine in grünem Tee sind Epicatechin, Epicatechingallat, Epigallocatechin und Epigallocatechingallat. Andere anorganische Substanzen, wie zum Beispiel Fluor, Zink, Calcium und Magnesium sind ebenfalls enthalten.

Es war bekannt, daß Catechine aus grünem Tee verschiedene Wirkungen zeigen, unter anderem als Hauptwirkung die Hemmung der Lipidhyperoxidation und zusätzlich die Hemmung der Reaktion von aktivem Sauerstoff, von welcher angenommen wird, daß sie viele Arten von Krankheiten verursacht, die Hemmung der Cholesterolareabsorption, anticarcinogene Aktivität, antivirale-antibakterielle Aktivität, antikariöse Aktivität und desodorierende Aktivität usw. In den frühen 90er Jahren wurde entdeckt und berichtet, daß Epigallocatechingallat, eines der Catechine, die Entstehung von Carcinogenen und die Wirkung von carcinogenen Promotoren unterdrückt. Daher wurde ausgehend von diesen ermutigenden Ergebnissen erwartet, daß aus Catechinen aus grünem Tee Antikrebsmedikamente entwickelt würden.

Die große Menge an Untersuchungen, die durch die gegenwärtigen Erfinder durchgeführt wurden, und sich auf die pharmakologischen Wirkungen von Bestandteilen aus grünem Tee bezogen, führten zu dem Ergebnis, daß Bestandteile aus grünem Tee eine überragende antithrombotische Aktivität besitzen und dies führte zu der vorliegenden Erfindung.

35 Daher ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere pharmazeutische Erzeugnisse mit antithrombotischer Aktivität zur Verfügung zu stellen.

Weiterhin ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten Erzeugnisse sowie ein allgemeines Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus grünem Tee zur Verfügung zu stellen.

40 Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1. Verfahrenstechnisch erfolgt die Lösung der Aufgabe durch ein Verfahren gemäß Anspruch 9 sowie durch ein Verfahren gemäß Anspruch 11.

Das Trennverfahren von Catechinen aus grünem Tee kann in drei Schritte unterteilt werden: 1. Extraktionsverfahren, 2. Eliminationsverfahren und 3. Reinigungsverfahren.

45 Das bestehende Extraktionsverfahren wird mit erwärmtem Wasser, gekühltem Wasser, Methanol, Ethanol oder einer geeigneten Mischung daraus durchgeführt. In dem Verfahren zur Eliminierung von anderen Bestandteilen außer den Wirkbestandteilen, werden hochpolare Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform, Ethylacetat oder Diethylether, welches organische Lösungsmittel sind, die sich nicht mit Wasser mischen, verwendet, um die Eliminierungswirkung zu maximieren. Zur endgültigen Reinigung wird ein Verteilungsextraktionsverfahren verwendet, dessen Hauptwirkungsweise auf der unterschiedlichen Polarität des organischen Lösungsmittels beruht. Heutzutage werden die Verfahren der Säulenchromatographie und Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatographie für das Reinigungsverfahren verwendet. Das Reinigungsverfahren durch die Verteilungsextraktionsmethode wird von einigen Problemen begleitet, wie z. B. Zeitverzögerung für Aufbau, hohe Unterhaltskosten und Gefahr bei der Handhabung von organischen Lösungsmitteln wie Chloroform, Methylisobutylketon usw. Bei dem chromatographischen Verfahren werden verbreitet Sephadex oder Polymere für das Verfahren benutzt, aber dieses Reinigungsverfahren benötigt weitere Verbesserungen, dahingehend, daß seine Extraktionsbedingungen komplex und zeitaufwendig sind und viel Arbeitskraft benötigen. Auf der anderen Seite zeigt die Reinigungsmethode durch Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatographie eine zeitsparende Wirkung und eine stärkere Reinigungseffizienz, jedoch sind das System und das Elutionslösungsmittel teuer, und es ist 60 möglich, daß die Trennsäule leicht reißt.

Um die obigen Probleme zu lösen, haben die gegenwärtigen Erfinder eine breite Forschung mit verschiedenen Methoden durchgeführt. Als Ergebnis davon waren die gegenwärtigen Erfinder in der Lage, den Rückstand des hydrothermalen Extraktes durch Zentrifugation insgesamt abzutrennen, und durch Verwendung einer Sephadex LH-20 Säule zur Chromatographie und einem Lösungsmittel zur vereinfachten Trennung, sowohl Terpenoide als auch Farbbestandteile, wie auch wasserlösliches Koffein, freie Aminosäuren, und Saccharide durch einmaliges Spülen mit einer 15%igen Lösungsmischung aus Wasser-Aceton oder Dioxan zu reinigen. Daher muß eine zusätzliche Koffeineliminierung nach dem etablierten Verfahren in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung nicht durchgeführt werden, und weiterhin konnte das Hinzukommen von Verunreinigungen, welche aus dem

organischen Lösungsmittel stammten oder jenen, die in dem Endprodukt gefunden wurden, durch die Verwendung von Chloroform, Methylisobutylketon usw. wirklich verhindert werden. Als Ergebnis wird nur der gelbrote Anteil auf die obere Schicht der Chromatographiesäule aufgebracht und kann leicht mit dem bloßen Auge beobachtet werden. Auf der anderen Seite können aktive Bestandteile aus dem Rest des gelbroten Anteils in einer maximalen Ausbeute erhalten werden, indem gleichzeitig mit einer 60%igen Lösungsmittelmischung aus Wasser-Aceton oder Dioxan eluiert wird. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist genauer als die etablierten Verfahren. Auf der Grundlage dieser Funde wurde die vorliegende Erfindung durch wiederholte breite Forschung vervollständigt.

Im ersten Schritt der Verfahren der vorliegenden Erfindung wurde grüner Tee mit erwärmtem Wasser extrahiert. Bei dem Konzentrierungsverfahren wurde sichergestellt, daß im Hinblick auf die antioxidierenden Wirkungen der Wirkbestandteile ca. 1/4 an n-Butanol zu dem Extrakt zugegeben wurde. Während des Konzentrierungsverfahrens wurde die Kapazität von n-Butanol zu jeder Zeit während der Extraktion aufrecht erhalten, um den Extrakt so daran zu hindern, von der Luft oxidiert zu werden, indem er an die Oberfläche exponiert wird. In der Zwischenzeit wurde ein Konzentrierungsvorgang der zuletzt hergestellten Wirkbestandteile durch Gefriertrocknung durchgeführt. Als Ergebnis wurde Wasser vollständig eliminiert, wobei gleichzeitig das Zusammensetzungsverhältnis zwischen Konzentrat und Wirkbestandteilen nach dem Gefriertrocknen kaum verändert war.

Das getrocknete Pulver der Wirkbestandteile war gelbbraun, sehr löslich in Wasser und über sechs Monate stabil, da es nicht hygroskopisch war. Daher konnte das getrocknete Pulver leicht zu pharmazeutischen Erzeugnissen verarbeitet werden.

Als ein Ergebnis von wiederholter Prüfung des oben erwähnten Verfahrens, enthielt jede Charge ein konstantes Zusammensetzungsverhältnis der Wirkbestandteile.

Nach Klassifizierung der Zusammensetzung der aktiven Fraktion war das Zusammensetzungsverhältnis wie folgt: 30% Polyphenole, 60% einer Mischung aus Epigallocatechingallat und Epicatechin und die kleine Menge von 6% Epigallocatechin.

Das allgemeine Extraktionsverfahren von Extrakten aus grünem Tee in der vorliegenden Erfindung wird nun detaillierter in Bezug auf jede der folgenden Methoden beschrieben werden.

Extraktion

Im ersten Schritt werden getrocknete grüne Teeblätter oder gerösteter Tee als Ausgangsmaterial zehn Minuten lang mit erwärmtem Wasser in dem Bereich von 70–90°C extrahiert. Vorzugsweise wird die Extraktion ohne Kochen unter Rühren beendet. Unlösliche Materialien aus dem Extrakt werden mit einem gut bekannten Verfahren wie Filtration unter erhöhtem Druck, Vakuumfiltration oder Filtration durch Zentrifugation behandelt.

Erwärmtes Wasser für die Extraktion kann gewöhnlich in einer Menge von 5 bis 100 mal des Gewichtes an grünem Tee eingesetzt werden, während 10 bis 30 mal des Gewichts an grünem Tee die besten Ergebnisse erzielen. Der Anteil von Extraktionslösungsmittel in erwärmtem Wasser, welcher verwendet werden könnte, liegt bei Mischen in alkoholischem Lösungsmittel in dem Bereich von 5–50%. Obwohl die Extraktionsdauer von der Temperatur abhängt, beträgt sie normalerweise von 30 Sekunden bis zu einer Stunde, oder bevorzugt von 5 Minuten bis 20 Minuten.

Konzentrierung unter vermindertem Druck

Wenn erwärmtes Wasser als das Extraktionslösungsmittel benutzt wurde, wurden 10–50% (v/v) n-Butanol, bevorzugt 20%, zu dem erhaltenen Extrakt zugegeben und dieser Zustand wurde beibehalten, bis der Konzentrierungsschritt unter vermindertem Druck beendet war, um ein Kochen des Extraktes zu verhindern, und einen direkten Kontakt der Wirkbestandteile in dem Extrakt mit Luft durch das an der Oberfläche des Extraktes vorliegende n-Butanol zu blockieren, mit dem Ziel, eine Änderung der Zusammensetzung der Wirkbestandteile zu verhindern.

Die Konzentrierung wurde mit Erwärmen unter vermindertem Druck in dem Bereich von ca. 10–70 mmHg, z. B. bei ungefähr von 50°C bis 70°C durchgeführt, um ein viskoses Extrakt (mit einem Gehalt an Wasser von ca. 10% bis 30% (w/w)) zu erzeugen.

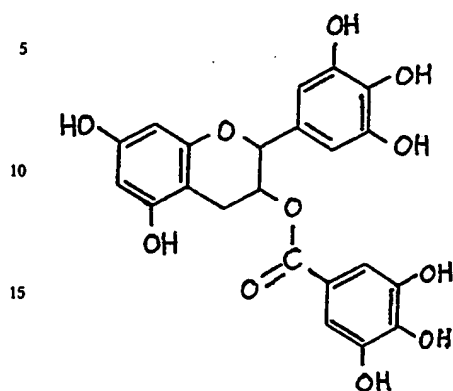
Die Zeitdauer für die Konzentrierung bei vermindertem Druck hängt von den Bedingungen des verminderten Drucks ab, aber es dauert von ca. 30 Minuten bis zu 2 Stunden. Bei dem Verfahren der Konzentrierung unter vermindertem Druck sollte die Temperatur nicht über 90°C liegen, um einen Verlust oder eine Zerstörung der Wirkbestandteile in dem Extrakt zu verhindern.

Gefriertrocknung

Die gereinigte Flüssigkeit von der Säule wird durch eine Konzentrierung unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur ohne Erwärmen konzentriert und wird schnell eingefroren und gelagert. Gefriertrocknung kann Sublimat und restliches Wasser vollständig eliminieren, indem die Probe bei extrem niedrigen Temperaturen unter Verwendung eines unterhalb von –100°C kühlenden Mittels unter Vakuumbedingungen aufbewahrt wird. Die Zeitdauer zum Trocknen hängt von der Menge der Probe, der Oberfläche, der Temperatur des Kühlmittels und der Kapazität der Vakuumpumpe ab, aber vollständig getrocknetes Material kann innerhalb von 12 bis 24 Stunden erhalten werden.

Getrocknetes Pulver, welches durch das obige Verfahren erhalten wurde, enthält Epigallocatechingallat

(EGCG), einen der Wirkbestandteile von grünen Teeblättern, dargestellt durch die folgende Formel:



in dem Verhältnis von ca. 50–70% (w/w) in dem Extrakt.

Da das hier erhaltene trockene Pulver nicht hygroskopisch ist, und ein geringes spezifisches Volumen hat, ist es möglich, pharmazeutische Erzeugnisse in Form von Pulver, Granulat, feinem Granulat oder Tabletten durch gut bekannte Verfahren herzustellen.

Außerdem ist das erhaltene trockene Pulver wenig giftig und kann durch orale Verabreichung appliziert werden. Das getrocknete Pulver kann zu pharmazeutischen Erzeugnissen, wie z. B. Kapsel, Pulver, Granulat, Mikrogranulat, Weichkapsel und Flüssigkeit, in Verbindung mit pharmazeutisch annehmbaren Vehikeln (z. B. Stärke, Lactose, Calciumcarbonat, Calciumphosphat usw.), Bindemitteln (z. B. Stärke, Gummi arabicum, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, kristalline Cellulose usw.), Gleitmitteln (z. B. Magnesiumstearat, Talkum usw.), Trennmitteln (z. B. Carboxymethylcellulosecalcium, Talkum, synthetisches Aluminiumsilikat usw.), Verdünnungsmitteln (z. B. Wasser, Pflanzenöl usw.) verarbeitet werden.

Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aufgrund der Beschreibung von Ausführungsbeispielen sowie anhand der Zeichnung.

Es zeigen:

Fig. 1–4 Diagramme, welche die antithrombotischen Wirkungen des antithrombotischen Mittels der vorliegenden Erfindung auf die Agglutination, welche durch ADP, Adrenalin (Epinephrin), Collagen bzw. Ristocetin als Agglutinationsauslöser induziert wird, vergleichen,

Fig. 5 ein Diagramm, welches die antithrombotischen Wirkungen des antithrombotischen Mittels der vorliegenden Erfindung auf die Agglutination zeigt, wenn Adrenalin und Collagen zusammen damit verabreicht wurden,

Fig. 6 ein Diagramm, welches die Blutungszeiten zeigt, wenn das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung und Aspirin als eine Kontrolle verabreicht wurden,

Fig. 7 ein Diagramm, welches die gesamten Blutgerinnungszeiten zeigt, wenn das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung und Aspirin als eine Kontrolle verabreicht wurden, und

Fig. 8 ein Diagramm, welches die Plasmagerinnungszeiten zeigt, wenn das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung und Aspirin als eine Kontrolle verabreicht wurden.

Die folgenden Beispiele definieren nicht die vorliegende Erfindung, erklären diese aber in größerem Detail.

Beispiel 1

200 g getrocknete grüne Teeblätter, gerösteter Tee oder grüner Instanttee wurden von 70°C–90°C mit 4000 ml erwärmtem Wasser 20 min lang extrahiert. Der erhaltene Extrakt wurde durch Filterpapier filtriert, um die unlöslichen Bestandteile davon abzutrennen. Es wurde dann wieder durch Zentrifugation bei 2000 rpm 10 min lang abgeschieden.

Das Filtrat (ca. 3500 ml) wurde gesammelt und unter vermindertem Druck bei 70°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um 400 ml Extrakt zu erhalten. Die 400 ml Extrakt wurden in 400 ml Chloroform gelöst, um die nichtpolaren Bestandteile vollständig zu entfernen. Der oben erwähnte Extraktions-Entfernungsschritt wurde mehr als dreimal wiederholt. Die wäßrige Phase wurde mit 400 ml Ethylacetat dreimal extrahiert, um eine organische Lösungsmittelschicht von ca. 1200 ml zu erhalten und dann wurde das erhaltene Material bei 50°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer vollständig auf 50 ml konzentriert. 200 ml Aceton oder Dioxan wurden zu dem Konzentrat zugegeben und es wurde wieder auf 20 ml konzentriert. 20 ml des Konzentrats wurden auf eine Sephadex LH-20 Säule (Innendurchmesser 35 mm, Länge 550 mm, Sephadex Nettogewicht 200 g) aufgetragen. Zuerst wurde mit 3000 ml Wasser-Aceton oder Wasser-Dioxan (84 : 15, v/v) gespült bis die gelbgrüne oder braunfärbte Phase vollständig eluiert ist, und dann wird eine Elution mit Wasser-Aceton oder Wasser-Dioxan-Lösung (40 : 60, v/v) begonnen. Wenn das gelbbraune oder gelbe Band, welches auf der oberen Schicht der Säule absorbiert war, von dem oberen Ende der Säule zu eluieren beginnt, werden die Fraktionen gesammelt und bei 70°C mit einem Vakuumverdampfungstrockner auf 50 ml konzentriert. Das Konzentrat wird über Nacht bei unter –20°C gelagert und mit einem Gefriertrockner getrocknet, um 8,6 g an getrocknetem

Pulver (Rückstandsanteil von EGCG : 70%) zu erhalten.

Der Rückstandsanteil von EGCG in getrocknetem Pulver kann durch die folgende Gleichung berechnet werden:

$$\text{Anteil von EGCG (\%)} = \text{Peakfläche mit EGCG/Gesamtpeakfläche} \times 100$$

5 mg des getrockneten Pulvers, welches durch die obigen Verfahren gewonnen wurde, wird in 5 mg Methanol gelöst und 5 µl der resultierenden Lösung werden in eine Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatographie eingespritzt, um den Gehalt an EGCG zu messen.

Bedingungen für die Messung durch Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatographie:

Gerät: Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatograph (P-6300, Hitachi, Japan)

Elutionsmittel: Lösungsmittelmischung aus Acetonitril-Ethylacetat-0,05% Phosphorsäure (12 : 2 : 86, v/v/v)

Säule: Cosmosil 5C18 (4,6 mm Innendurchmesser x 150 mm Länge) (Nakalai Tesque Co., Japan)

Säulentemperatur: 40°C

Wellenlänge: 280 nm

Unter den obigen Bedingungen beträgt die Rückhaltezeit von EGCG 6,9 min. Als das Ergebnis der obigen Messung beträgt der Rückstandsanteil von EGCG 70%. Die Rückstandsanteile von EGCG in getrocknetem Pulver, welche in den Beispielen 2 bis 6 erhalten wurden, werden mit demselben Verfahren wie oben beschrieben gemessen.

Beispiel 2

1,5 kg getrocknete grüne Teeblätter, gerösteter grüner Tee oder grüner Instanttee werden bei 70°C 20 min lang mit 20 l einer Lösungsmischung aus Wasser-Ethanol (90:10, v/v) extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird durch Papierfilter filtriert und die unlöslichen Bestandteile werden abgetrennt. Das Filtrat (ca. 19,0 l) wird gesammelt und unter vermindertem Druck bei 70°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um ein viskoses Extrakt zu erhalten. Das viskose Extrakt wird in 2,0 l heißem Wasser gelöst, diese werden zu 500 ml Portionen aliquotiert und mit 500 ml einer Lösungsmittelmischung aus Chloroform-n-Hexan (80 : 20, v/v) extrahiert, um nichtpolare Bestandteile vollständig zu entfernen. Der obige Extraktions-Entfernungsschritt wird mehr als dreimal wiederholt. Die wäßrige Schicht wird mit 500 ml Ethylacetat dreimal extrahiert, um eine organische Schicht von ca. 1,5 l zu erhalten, und vollständig bei 50°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer getrocknet. 500 ml Aceton werden zu dem getrockneten Material hinzugegeben und es wird auf 50 ml konzentriert. 50 ml des Konzentrats werden auf das obere Ende einer Sephadex LH-20 Säule (Innendurchmesser 70 mm x Länge 500 mm, Sephadex Nettogewicht 400 g) aufgetragen. Nach Entfernen des löslichen Materials mit 4,0 l Wasser, wird zuerst mit 3,0 l Wasser-Aceton-Lösung (70 : 30, v/v) gespült, bis die gelbgrüne oder braungefärbte Phase vollständig eluiert ist, und dann wird begonnen, mit Wasser-Aceton-Lösung (40 : 60, v/v) zu eluieren. Wenn das gelbbraune oder gelbe Band, welches an der oberen Schicht der Säule absorbiert war, beginnt von dem oberen Ende der Säule zu eluieren, werden die Fraktionen gesammelt und bei 70°C mit einem Vakuumverdampfungstrockner auf 100 ml konzentriert. Das Konzentrat wird über Nacht bei unter -20°C gelagert und mit einem Gefriertrockner getrocknet, um 43,8 g getrocknetes Pulver (Rückstandsanteil von EGCG : 54%) zu erhalten.

Beispiel 3

200 g getrocknete Blätter von grünem Tee, gerösteter grüner Tee oder grüner Instanttee werden 20 min lang bei 70°C bis 90°C mit 4 l heißem Wasser extrahiert. Das erhaltene Extrakt wird durch Filterpapier filtriert und von den unlöslichen Bestandteilen abgetrennt, und das Filtrat wird 10 min lang bei 2000 rpm zentrifugiert, um die ausgefallenen Rückstände zu entfernen. Das obere Filtrat (ca. 3,5 l) wird gesammelt und unter vermindertem Druck bei 70°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um 400 ml Extrakt zu erhalten. Die wäßrige Phase wird mit 400 ml Ethylacetat dreimal extrahiert, um eine organische Phase von ca. 1,2 l zu erhalten und die organische Phase wird bei 50°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer vollständig bis auf 50 ml getrocknet. 200 ml Isopropanol werden zu dem getrockneten Material zugegeben und auf 20 ml konzentriert. 20 ml des Konzentrates werden auf eine Sephadex LH-20 Säule (Innendurchmesser 35 mm x Länge 550 mm, Sephadex Nettogewicht 200 g) aufgetragen. Zuerst wird mit 3,0 l Wasser-Aceton-Lösung (85 : 15, v/v) Lösung gespült, bis die gelbgrüne oder braungefärbte Phase vollständig eluiert ist, und dann wird begonnen, mit 5,0 l Wasser-Aceton-Lösung (55 : 45, v/v) zu eluieren. Wenn das gelbbraune oder gelbe Band, welches an die obere Schicht der Säule absorbiert war, vom oberen Ende der Säule zu eluieren beginnt, werden die Fraktionen gesammelt und bei 70°C mit einem Vakuumverdampfungstrockner auf 50 ml konzentriert. Die Sephadex LH-20 Säule kann wiederverwendet werden, indem die restlichen nichtpolaren Materialien auf der Säule mit 2,0 l Aceton eluiert werden. Das Konzentrat wird über Nacht bei unter -20°C gelagert und mit einem Gefriertrockner getrocknet, um 14,7 g getrocknetes Pulver (Rückstandsanteil von EGCG : 62%) zu erhalten.

Beispiel 4

100 g getrocknete Blätter von grünem Tee, gerösteter grüner Tee, oder grüner Instanttee werden 10 min lang bei 70°C bis 90°C mit 1,0 l heißem Wasser extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird durch Filterpapier filtriert und die unlöslichen Bestandteile werden abgetrennt. Der Niederschlag wird durch 10 min Zentrifugation bei 2000

rpm entfernt. Das obere Filtrat (ca. 800 ml) wird gesammelt und unter vermindertem Druck bei 70°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um 100 ml Extrakt zu erhalten. Die wäßrige Phase wird mit 100 ml Ethylacetat dreimal extrahiert, um eine organische Phase von ca. 280 ml zu erhalten, und bei 50°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer vollständig getrocknet, um in einen viskosen Zustand überführt zu werden. 150 ml Methanol werden zu dem getrockneten Material zugegeben und auf 15 ml konzentriert. 15 ml Konzentrat werden auf das obere Ende einer Sephadex LH-20 Säule (Innendurchmesser 35 mm x Länge 550 mm, Sephadex Nettogewicht 200 g) aufgetragen. Zuerst wird mit 4,0 l Wasser-Aceton-Lösung (85 : 15, v/v) Lösung gespült, bis die gelbgrüne oder braungefärbte Phase vollständig eluiert ist, und dann wird begonnen, mit Wasser-Aceton-Lösung (30 : 70, v/v) zu eluieren. Wenn das gelbbraune oder gelbe Band, welches an der oberen Schicht der Säule absorbiert ist, von dem oberen Ende der Säule zu eluieren beginnt, werden die Fraktionen gesammelt und bei 70°C mit einem Vakuumverdampfungstrockner auf 30 ml konzentriert. Das Konzentrat wird über Nacht bei unter -20°C gelagert und mit einem Gefriertrockner getrocknet, um 5,5 g getrocknetes Pulver (Rückstandsanteil von EGCG: 58%) zu erhalten.

15 Beispiel 5

200 g getrocknete Blätter von grünem Tee, gerösteter grüner Tee, oder grüner Instanttee werden bei 70°C bis 90°C 20 min lang mit 4 l heißem Wasser extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird durch Filterpapier filtriert und die unlöslichen Bestandteile werden abgetrennt. Der Niederschlag wird durch 10 min Zentrifugation bei 2000 rpm entfernt. Das Filtrat (ca. 3,5 l) der oberen Schicht wird gesammelt und unter vermindertem Druck bei 70°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um 400 ml Konzentrat zu erhalten. Die wäßrige Phase wird mit 400 ml Ethylacetat dreimal extrahiert, um eine organische Phase von ca. 1,2 l zu erhalten, und bei 50°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer vollständig getrocknet, um 50 ml Konzentrat zu erhalten. 200 ml Methanol werden zu dem getrockneten Material zugegeben und es wird auf 20 ml konzentriert. 20 ml Konzentrat werden auf das obere Ende einer Sephadex LH-20 Säule (Innendurchmesser 35 mm x Länge 550 mm, Sephadex Nettogewicht 200 g) aufgetragen. Zuerst wird mit 2,5 l Wasser-Isopropanol-Lösung (90 : 10, v/v) gespült, bis die gelbgrüne oder braungefärbte Phase vollständig eluiert ist, und dann wird begonnen, mit 5,0 l Wasser-Isopropanol-Lösung (50 : 50, v/v) zu eluieren. Wenn das gelbbraune oder gelbe Band, welches auf der oberen Schicht der Säule absorbiert war, von dem oberen Ende der Säule zu eluieren beginnt, werden die Fraktionen gesammelt und bei 70°C mit einem Vakuumverdampfungstrockner auf 40 ml konzentriert. Das Konzentrat wird über Nacht bei unter -20°C gelagert und mit einem Gefriertrockner getrocknet, um 10,2 g getrocknetes Pulver (Rückstandsanteil von EGCG: 70%) zu erhalten.

Beispiel 6

200 g getrocknete Blätter von grünem Tee, gerösteter grüner Tee, oder grüner Instanttee werden bei 40°C bis 65°C 60 min lang mit 4,0 l einer Wasser-Methanol-Lösung (5 : 50, v/v) extrahiert. Das erhaltene Extrakt wird durch Filterpapier filtriert und von den unlöslichen Bestandteilen abgetrennt. Der Niederschlag wird durch 10 min Zentrifugation bei 2000 rpm abgetrennt. Das Filtrat (ca. 3000 ml) wird gesammelt und unter vermindertem Druck bei 70°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um einen vollständig getrockneten Extrakt zu erhalten. Das getrocknete Material wird in 500 ml Wasser-Methanol-Lösung (80 : 20, v/v) gelöst, mit 400 ml Ethylacetat dreimal extrahiert, um eine organische Phase von ca. 1200 ml zu erhalten, und bei 50°C mit einem Vakuumrotationsverdampfer konzentriert, um ein Konzentrat von 50 ml zu erhalten. 200 ml Dioxan werden zu dem Konzentrat zugegeben und es wird wieder auf 20 ml konzentriert. 20 ml Konzentrat werden auf das obere Ende einer Sephadex LH-20 Säule (Innendurchmesser 35 mm x Länge 550 mm, Sephadex Nettogewicht 200 g) aufgetragen. Als erstes wird mit 3,0 l einer Wasser-Dioxan-Lösung (85 : 15, v/v) gespült, bis die gelbgrüne oder braungefärbte Phase vollständig eluiert ist, und dann wird begonnen, mit einer Wasser-Dioxan-Lösung (40 : 60, v/v) zu eluieren. Wenn das gelbbraune oder gelbe Band, welches an der oberen Schicht der Säule absorbiert war, von dem oberen Ende der Säule zu eluieren beginnt, werden die Fraktionen gesammelt und bei 70°C mit einem Vakuumverdampfungstrockner auf 50 ml konzentriert. Das Konzentrat wird über Nacht bei unter -20°C gelagert und mit einem Gefriertrockner getrocknet, um 7,8 g getrocknetes Pulver (Rückstandsanteil von EGCG: 55%) zu erhalten.

Die Plättchen-Antiagglutinationsaktivität wird mit der oben erhaltenen Fraktion gemessen. Die Blutgerinnung wird allgemein in primäre Hämostase durch die Wirkung von Plättchen, Wirkbestandteilen im Blut, und sekundäre Hämostase durch Einbeziehung von Plasma, außer Plättchen, unterteilt. Unter anderem ist es nützlich, als ein grundlegendes Heilverfahren ein Inhibitionsmittel der primären Hämostase zu entwickeln, um eine Thrombogenese oder Blutgerinnung zu verhindern.

Gerösteter Tee in der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf halbverarbeitete Waren, welche vorgefertigt sind, bevor sie durch feines Schneiden der getrockneten Blätter des grünen Tees zu dem endgültigen grünen Tee verarbeitet werden.

Versuchsbeispiel

Auswirkungen auf die primäre Hämostase

65

1. Versuch zur Inhibition der Plättchenagglutination

Anti-agglutinative Wirkungen auf Plättchen werden durch das Trübungsmeßverfahren von Born, unter Ver-

wendung eines Aggreccorder II PA-3220 (Kyoto Daiichi Kagaku Co., Ltd.) gemessen. Das Prinzip des Verfahrens ist es, daß ein Plasma, welches reich an Plättchen ist (PRP), hergestellt wird, bei welchem die Plättchenmenge in dem Bereich von 200 000–400 000/mm³ eingestellt ist, Agglutinationsauslöser (ADP, Adrenalin, Collagen, Ristocetin) dort hinzugegeben werden, und die Änderung der optischen Dichte aufgrund der Agglutination aufgezeichnet wird. Blut wird von einer gesunden Person, welche eine normale Plättchenkapazität hat, abgenommen und in Röhrchen mit 3,8% Natriumcitrat als Antigerinnungsmittel, in einem Verhältnis von 1 : 9, verteilt. Eine Zentrifugation wird 10 min lang bei 160 G (1000 rpm) durchgeführt, um PRP zu erhalten, bei welchem die Plättchenmenge in dem Bereich von 200 000–400 000/mm³ eingestellt ist. Eine erneute Zentrifugation wird 10 min lang bei 2000 G (3400 rpm) durchgeführt, um plättchenarmes Plasma (PPP) zu erhalten. Ein Aggreccorder II PA-3220 wird für die Messung verwendet (37°C, 1000 rpm, Korrektur mit plättchenarmem Plasma). Nachdem sie in das Meßgerät transferiert wurden, wurden das an Plättchen reiche Plasma und die Versuchsprobe wie sie waren von 3 bis 5 min lang so belassen, und dann wurden Auslöser der Plättchenagglutination dort hinzugegeben und der Agglutinationsprozeß wurde 10 min lang gemessen. ADP, Adrenalin, Collagen und Ristocetin wurden als Auslöser der Plättchenagglutination verwendet.

Als ein Ergebnis des obigen Versuchs zeigt der Extrakt aus grünem Tee seine starke Unterbindung der Plättchenagglutination bei Auslösern in der Konzentration von 1 mg/ml. Die Auswirkungen der Antiagglutination zeigten sich in Inhibitionen von 60% mit ADP, 96,5% mit Adrenalin, 35,5% mit Collagen und 36,5% mit Ristocetin. Auf der anderen Seite zeigte Aspirin (0,1 mM) als Kontrolle 13,5% mit ADP, 79,5% mit Adrenalin, 72,6% mit Collagen und keine mit Ristocetin.

Fig. 1 zeigt ein Diagramm von Antiagglutinationswirkungen, wenn ADP als Agglutinationsauslöser und das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung injiziert werden.

Fig. 2 zeigt ein Diagramm von Antiagglutinationswirkungen, wenn Adrenalin als Agglutinationsauslöser und das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung injiziert werden.

Fig. 3 zeigt ein Diagramm von Antiagglutinationswirkungen, wenn Collagen als Agglutinationsauslöser und das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung injiziert werden.

Fig. 4 zeigt ein Diagramm von Antiagglutinationswirkungen, wenn Ristocetin als Agglutinationsauslöser und das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung injiziert werden.

Als Ergebnis des Versuchs wurde bewiesen, daß das antithrombotische Mittel der vorliegenden Erfindung starke Auswirkungen auf die Antiagglutination der Plättchen besitzt.

2. Messung der antithrombotischer Aktivität

Die Induktion eines Versuchsthrombus wird auf der Grundlage des Verfahrens von Dimino et al. durchgeführt. Männliche ICR Ratten mit einem Gewicht von 20–30 g werden in dem Versuch verwendet. Die Induktion des Thrombus wird ausgelöst, indem ein Auslöser der Plättchenagglutination (Adrenalin, Collagen) in die Schwanzvene der Ratte injiziert wird, und der Thrombus bildet sich schnell in einer Kapillare. Beschleunigungsmaterialien für die Agglutination werden, in diesem Experiment durch Mischen von 15 µl Collagen, 400 mM Adrenalin und 100 µl einer physiologischen Salzlösung hergestellt. Diese wird mit 100 µl pro 20 g Rattengewicht in die Schwanzvene der Ratte injiziert. 2 Stunden vor dem Start des Versuchs werden je 100 mg davon und 10 mg der Versuchsprobe pro kg Rattengewicht injiziert, um die antithrombotischen Wirkungen von Extrakten aus grünem Tee herauszufinden. Das Gesamtvolumen der Injektion sollte nicht über 0,4 ml liegen. Die Antithrombosewirkungen der Extrakte aus grünem Tee werden berechnet durch den Prozentsatz an überlebenden Ratten, die vor dem Tod oder der Paralyse der Hinterbeine bewahrt wurden, welche durch eine Injektion des Auslösers der Plättchenagglutination auftreten kann. Die hier verwendete Definition der Paralyse beruht auf der Grundlage des Verlustes der Hinterbeinbewegungsfähigkeit über 15 min oder bei kontinuierlichem Schütteln.

Bei dem Versuch das geeignete Volumen für eine Thrombusinduktion mit Adrenalin und Collagen herauszufinden, konnte die Mischung aus 15 µg Collagen, 400 µM Adrenalin und 100 µl physiologischer Salzlösung bei diesem Versuch zu 95% einen Thrombus induzieren. Ob ein Thrombus gebildet wurde oder nicht, wurde durch den Tod oder die Paralyse der Hinterbeine über 15 min durch Injektion des Auslösers der Plättchenagglutination bestimmt. Die Paralyse der Hinterbeine wurde anhand der Merkmale von sowohl Kriechen als auch Zittern gemessen. Wenn 100 mg/kg Extrakte aus grünem Tee in die Bauchhöhle induziert wurden, zeigt sich eine 66%ige Schutzwirkung, und wenn 10 mg/kg injiziert wurden, eine 44%ige Schutzwirkung. Auf der anderen Seite zeigte Aspirin (100 mg/kg) als Kontrolle eine 45%ige Schutzwirkung.

Fig. 5 zeigt ein Diagramm der antithrombotischen Wirkungen, wenn Adrenalin und Collagen als Agglutinationsauslöser verabreicht wurden, und dann die Verabreichung eines Antithrombosemittels der vorliegenden Erfindung folgte.

Mit diesem Versuch wurde bewiesen, daß das Antithrombosemittel der vorliegenden Erfindung starke antithrombotische Wirkungen hat, welche denen des Aspirins bei nur einem Zehntel der Menge des Aspirins entsprechen.

3. Versuch zur Blutgerinnung

(1) Bestimmung der Blutungsdauer

Männlichen Sprague-Dawley Ratten, die von 180–200 g wiegen, wird das Versuchsmaterial einmal pro Tag 10 Tage lang verabreicht. Die Ratte wird durch eine intraperitoneale Injektion von Natriumpentobarbitallösung (400 mg/kg) betäubt. Der Schwanz der betäubten Ratte wird in einer Länge von 5 mm vom Ende aus aufgeschnitten und der aufgeschnittene Schwanz wird bei 37,5°C bis zu 5 cm in eine Salzlösung getaucht. Die

Zeitdauer vom Aufschneiden des Schwanzes bis zur Hämostase wird gemessen.

Als Ergebnis dieses Versuchs wurde die Blutungsdauer abhängig von dem verabreichten Volumen vergrößert: $113,2 \pm 19,6$ s bei 10 mg/kg, $250,7 \pm 117,3$ s bei 100 mg/kg, $509,8 \pm 1,6$ s bei 300 mg/kg in der Versuchsgruppe, verglichen mit $65,0 \pm 12,9$ s in der Kontrollgruppe.

- 5 Im Fall der Verabreichung von Aspirin (100 mg/kg) lag sie über der Kontrollgruppe bei $165,1 \pm 34,3$ s. Die Ergebnisse sind in Fig. 6 gezeigt. Diese zeigt ein Diagramm der Blutungsdauer, wenn das Antithrombosedmittel der vorliegenden Erfindung und Aspirin als Kontrolle verabreicht werden.

(2) Bestimmung der gesamten Blutgerinnungszeit

- 10 Am nächsten Tag nach der Bestimmung der Blutungsdauer wird die Ratte durch Ether betäubt, und 4,5 ml Blut werden mit einer Plastikspritze, welche 0,5 ml einer 3,13%igen Natriumcitratlösung enthält, aus ihrem Herz entnommen. Das entnommene Blut wird vorsichtig in der Spritze gemischt, 1 ml Blut wird in ein Glastestströhrchen gegeben, wobei 1,7% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200 μl) dazugegeben werden, und unter Rühren wird die Zeitdauer der

- 15 Bildung der Koagulation bei Raumtemperatur gemessen.
Als Ergebnis dieses Versuchs war die gesamte Blutgerinnungszeit abhängig von dem verabreichten Volumen verlängert: $130,1 \pm 20,5$ s bei 10 mg/kg, $140,9 \pm 14,2$ s bei 100 mg/kg, $150,6 \pm 17,6$ s bei 300 mg/kg in der Versuchsgruppe, verglichen mit $109,4 \pm 14,0$ s in der Kontrollgruppe. Außerdem benötigte Aspirin (100 mg/kg) als Kontrolle $137,2 \pm 19,4$ s. Die Ergebnisse sind in Fig. 7 gezeigt, welche ein Diagramm der gesamten

- 20 Blutgerinnungszeit zeigt, wenn das Mittel der vorliegenden Erfindung und Aspirin verabreicht wurden.

(3) Bestimmung der Plasmagerinnungszeit

- Plasma wird aus dem in dem obigen Versuch gesammelten Blut durch Zentrifugation bei 25 000 rpm erhalten. Eine vereinigte Probe mit 100 μl Plasma und 50 μl einer 50 mM CaCl_2 Lösung wird bei 37°C in einem Testströhrchen geschüttelt. Die verstrichene Zeit vom Zugeben des CaCl_2 bis zum Beobachten des Gerinnsels wird

- gemessen.
25 Als Ergebnis dieses Versuchs wurde die Plasmagerinnungsdauer abhängig von dem verabreichten Volumen vergrößert: $177,5 \pm 37,6$ s bei 10 mg/kg, $219,8 \pm 57,9$ s bei 100 mg/kg, $233,1 \pm 83,2$ s bei 300 mg/kg in der Versuchsgruppe und $146,2 \pm 26,5$ s bei der Kontrolle. Im Fall von Aspirin (100 mg/kg) als Kontrolle, dauerte es

- 30 $222,5 \pm 40,2$ s. Die Ergebnisse sind in Fig. 8 gezeigt. Diese zeigt ein Diagramm der Plasmagerinnungszeit, wenn das Mittel der vorliegenden Erfindung und Aspirin injiziert wurden.

4. Inhibition der Lipidhydroperoxidation und der Enzymaktivität im Plasma

- 35 a) Bestimmung von Inhibitionswirkungen bei der Malondialdehyd (MDA)-Herstellung

- 1 ml einer Plättchenaufschwemmungslösung wird zu einer isotonischen Lösung eines Extraktes aus grünem Tee (Endkonzentration 1 mg/ml) zugegeben, und dazu werden Ca^{++} und Collagen zugegeben. Danach werden

- 40 zu der resultierenden Mischung 2 ml TBA zugegeben, gefolgt von Erwärmen für 20 min bei 90°C, dann wird es auf Raumtemperatur abgekühlt und 10 min lang bei 3000 rpm zentrifugiert. Die optische Dichte der roten Lösung, welche sich im oberen Teil der präzipitierten Plättchen befindet, wird bei 535 nm gemessen, und die Menge an produziertem MDA wird aufgrund des molaren Absorptionsindex des MDA-TBA Konjugates von $1,56 \times 10^5$ berechnet, wodurch die inhibitorische Wirkung des Extraktes aus grünem Tee gegenüber der Lipid-

- 45 hydroperoxidation gezeigt wird.
Die Menge an produziertem MDA, welche durch die Reaktion des Sekundärproduktes der Lipidhydroperoxidation erzeugt wird, kann als ein Kriterium der gesamten Lipidhydroperoxidation verwendet werden. Extrakte aus grünem Tee zeigten diese Wirkungen in dem gleichen Ausmaß mit Aspirin, welches die Aktivität von Phospholipase A2 Inhibitoren, wie z. B. Primaquin, Chinacrin und Oxygenase inhibiert.

- 50 b) Bestimmung der Aktivität der Abgabe von Arachidonsäure

- Ein Extrakt aus grünem Tee (Endkonzentration 1 mg/ml), Ca^{++} und Collagen werden zu 1 ml einer Plättchenaufschwemmungslösung zugegeben und bei 37°C inkubiert. Nach 30 min werden die Plättchen rasch durch einen

- 55 Membranfilter abgetrennt und das Filtrat wird unter pH 3 angesäuert. Die resultierende Lösung wird zweimal mit 2 ml Extraktionslösungsmittel (Chloroform : Methylalkohol = 1 : 1, v/v) extrahiert. Die durch Zentrifugation erhaltene untere Chloroformschicht wird in ein anderes Testströhrchen überführt und durch Stickstoffgas getrocknet. Das getrocknete Material wird mit 50 μl Dimethylformamid (DMF) gelöst und zu der resultierenden

- 60 Lösung werden 50 μl DMF Lösung, welche 12 mM Monodansylcadaverin und 2 μl Diethylphosphorocyanidat enthält, zugegeben, und die resultierende Mischung wird bei Raumtemperatur 15 min lang stehen gelassen, so daß Arachidonsäure mit Fluoreszenz markiert wird.
Die mit Fluoreszenz markierte Arachidonsäure wird mit 50% Methanol : Acetonitril durch ein Elutionsverfahren mit linearem Gradienten auf einer Umkehrphasensäule eluiert und mit einer Anregungswellenlänge von 340 nm und einer Fluoreszenzwellenlänge von 520 nm nachgewiesen.

- 65 Wie durch die quantitative Bestimmung der Arachidonsäure gezeigt, ist die Änderung der Arachidonsäure durch Extrakte aus grünem Tee geringer als die von Primaquin und Chinacrin. Daher wird angenommen, daß Extrakte aus grünem Tee eine Lipidhydroperoxidation und eine Plättchenagglutination durch Inhibierung von Cyclooxygenase oder Lipoxxygenase, eher als Phospholipase als Wirkbestandteil in den Plättchen verhindern.

6. Therapeutische Hyperlipidämiewirkungen — Antiperoxidationswirkung (in vitro)

Der Extrakt aus grünem Tee wird zu einer Lebermikrosomenfraktion (1,5 mg Protein/ml) einer Ratte hinzugegeben, und Cystein (Endkonzentration 500 µM) und Eisensulfat (Endkonzentration 5 µM) werden dazu hinzugegeben und die resultierende Mischung wird 30 min lang bei 37°C inkubiert. 3 ml 10%ige Trichloressigsäure wird dazu hinzugegeben und 2 ml des Überstandes werden nach einer Zentrifugation abgenommen. 0,67% TBA Lösung wird dazu hinzugegeben und die resultierende Lösung wird in kochendem Wasser 15 min lang aktiviert und nach dem Abkühlen wird die optische Dichte gemessen.

7. Untersuchungen über eine physiologische Funktionalität — Antihypertoniewirkungen (in vitro)

Inhibitionenwirkungen gegenüber dem Angiotensin-umwandelnden Enzym (ACE)

ACE ist ein Enzym, welches auf Renin-Angiotensine wirkt, welche eine Schlüsselrolle bei der Steuerung des Blutdrucks, Körperflüssigkeiten und Elektrolyten in vivo spielen. Dieses Enzym wandelt Angiotensin I zu aktivem Angiotensin II um, indem es ein Dipeptid (His—Leu) von dem C-terminalen Ende von ANG I, welches von Renin produziert wird, abspaltet. Das Enzym spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Kreislaufs in einem lebenden Körper, da es ANG II im hypertonen System aktiviert und Bradykinin im hypotonischen System inaktiviert.

Demgemäß kann aufgrund der Inhibitionenwirkung des Extraktes aus grünem Tee auf das Enzym, die Wirkung des Extraktes aus grünem Tee als einem Blutdruck-senkenden Mittel bewiesen werden.

Aspirin ist ein starkes Antikoagulationsmittel, jedoch ist es wegen ernster Magenstörungen unmöglich, es länger einzunehmen. Im Gegensatz dazu wurde von dem antithrombotischen Mittel der vorliegenden Erfindung bewiesen, daß es sowohl keine Nebenwirkungen wie eine Magenstörung zeigt, als auch die gleiche oder sogar eine größere Wirkung wie Aspirin aufweist.

Als das Ergebnis des obigen Versuchs besitzen Extrakte aus grünem Tee gemäß der vorliegenden Erfindung eine herausragende antithrombotische Wirkung.

Daher können Extrakte aus grünem Tee nach der vorliegenden Erfindung als Antithrombosemittel, Thrombogenehemmende Mittel oder Thromboseursache-hemmende Mittel verwendet werden.

Test der akuten Toxizität

Eine physiologische Salzlösung, welche einen Extrakt aus grünem Tee enthält, wird durch orale und intravenöse Applikation ICR-Ratten verabreicht. Der LD₅₀-Wert wird durch die Sterblichkeit nach 72 Stunden berechnet. Die Auswertung erfolgt nach der Up-and-down-Methode. Die Ergebnisse sind wie folgt.

verabreichtes Material	Verabreichungs-weg	Anzahl der Tiere	LD ₅₀ mg/kg
Extrakt aus grünem Tee	intravenös	10	500
Extrakt aus grünem Tee	oral	10	1000

Wie nach den obigen Ergebnissen beurteilt, hat das Antithrombosemittel der vorliegenden Erfindung eine geringe akute Toxizität.

Der Extrakt aus grünem Tee gemäß der vorliegenden Erfindung kann von 1,0—2000 mg/kg, von einem bis zu vielen Malen pro Tag, abhängig von Alter, Geschlecht oder Symptomen des Patienten oder dem Zweck der Vorsorge dosiert werden.

Die Extrakte aus grünem Tee gemäß der vorliegenden Erfindung können zu pharmazeutischen Erzeugnissen verarbeitet werden, indem sie mit gewöhnlichen Hilfsstoffen wie z. B. Vehikel, Bindemittel, Gleitmittel, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel usw. gemischt werden.

Es folgen Beispiele von Erzeugnissen gemäß der vorliegenden Erfindung.

Zubereitungsbeispiel 1

Zubereitung einer Tablette

Extrakte aus grünem Tee	10 mg
Lactose	20 mg
Stärke	20 mg
Magnesiumstearat	geeignete Mengen

Die obigen Bestandteile werden gemäß allgemeinen Herstellungsmethoden von Tabletten zu 50 mg Tabletten verarbeitet.

Zubereitungsbeispiel 2

Zubereitung von Kapseln

Extrakte aus grünem Tee	100 mg
Lactose	20 mg
Stärke	19 mg
Talkum	1 mg
Magnesiumstearat	geeignete Mengen

Die obigen Bestandteile werden gemäß allgemeinen Herstellungsverfahren von Kapseln in 50 mg Kapseln gefüllt.

Zubereitungsbeispiel 3

Zubereitung einer Flüssigkeit

Extrakte aus grünem Tee	100 mg
Isomerisierte Saccharide	10 mg
Honig	500 mg
Nikotinsäureamid (amtl. Arzneibuch)	20 mg
Koffeinanhydrid (amtl. Arzneibuch)	30 mg
Natriumbenzoat	70 mg

Die obigen Bestandteile werden gemäß allgemeinen Herstellungsmethoden von Flüssigkeiten zu einer Flüssigkeit gemischt, in braune 100 ml Flaschen gefüllt, abgedichtet und pasteurisiert.

Zubereitungsbeispiel 4

Zubereitung einer Injektionslösung

Extrakte aus grünem Tee	5 mg
Steriles Wasser	geeignete Mengen

Die obigen Bestandteile werden gemäß allgemeinen Herstellungsverfahren zu einer Injektionslösung verarbeitet und in 2 ml Ampullen gefüllt, abgedichtet und sterilisiert.

Zubereitungsbeispiel 5

Zubereitung von Weichkapseln

1) Bestandteile zum Füllen

Extrakte aus grünem Tee	10 mg
Polyethylenglycol	230 mg
Glycerin	20 mg

2) Bestandteile für die Trockenhülle (Gew.-%)

Gelatine	52%
Glycerin	32%
Anidrisorb 35/70	12%
Wasser	5%

Die obigen Bestandteile werden gemäß allgemeinen Herstellungsverfahren von Weichkapseln zu Weichkapseln verarbeitet.

Zubereitungsbeispiel 6

Zubereitung von Granulat

Extrakte aus grünem Tee	10 mg	5
Lactose	25 mg	

Die obigen Bestandteile werden mit einer Extrusionsgranuliermaschine zu Granulat verarbeitet.

Auf der anderen Seite kann der Extrakt aus grünem Tee gemäß der vorliegenden Erfindung als Zusammensetzung verwendet werden, in welcher der Extrakt aus grünem Tee mit anderen gut bekannten pharmakologischen Materialien, welche unterschiedliche Wirkungen haben, gemischt werden. Solche Zusammensetzungen sind in den Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Erzeugnis mit Antithromboseaktivität, enthaltend einen Extrakt aus grünem Tee als einen Wirkbestandteil und pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe, das durch ein herkömmliches Herstellungsverfahren in eine pharmazeutische Form gebracht wurde.
2. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form ein Pulver ist.
3. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form eine Tablette ist.
4. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form eine Kapsel ist.
5. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form eine Flüssigkeit ist.
6. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form eine Weichkapsel ist.
7. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form eine Injektionslösung ist.
8. Pharmazeutisches Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Form ein Granulat ist.
9. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Erzeugnisses mit Antithromboseaktivität, wobei man einen Extrakt aus grünem Tee als Wirkbestandteil, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen, unter Verwendung eines herkömmlichen Herstellungsverfahrens in eine pharmazeutische Form bringt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man den Extrakt aus grünem Tee dadurch herstellt, daß man getrocknete grüne Teeblätter, gerösteten Tee oder grünen Instanttee mit Wasser oder einer Lösungsmischung aus Wasser und niedrigem Alkohol zur Entfernung unlöslicher Bestandteile hydrothermal extrahiert, den erhaltenen Extrakt konzentriert, das erhaltene Konzentrat mit Wasser löst, die erhaltene Lösung zur Entfernung nichtpolarer Materialien mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, die erhaltene wäßrige Schicht konzentriert und die Flüssigkeit, welche von dem erhaltenen Konzentrat abgetrennt wurde, durch eine Säule erneut konzentriert.
11. Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus grünem Tee, wobei man getrocknete grüne Teeblätter, gerösteten Tee oder grünen Instanttee mit Wasser oder einer Lösungsmischung aus Wasser und niedrigem Alkohol zur Entfernung unlöslicher Bestandteile hydrothermal extrahiert, den erhaltenen Extrakt konzentriert, das erhaltene Konzentrat mit Wasser löst, die erhaltene Lösung zur Entfernung nichtpolarer Materialien mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, die erhaltene wäßrige Schicht konzentriert und die Flüssigkeit, welche von dem erhaltenen Konzentrat abgetrennt wurde, durch eine Säule erneut konzentriert.

Hierzu 8 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

FIG. 1

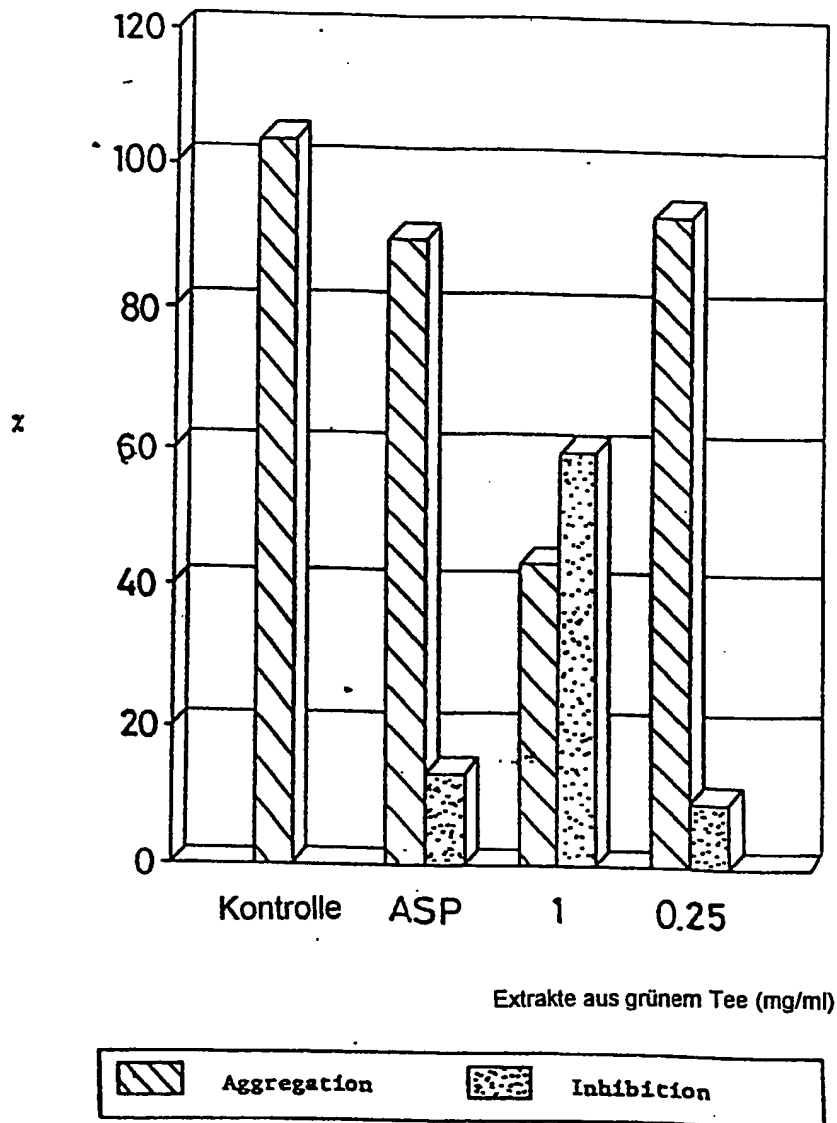


FIG. 2

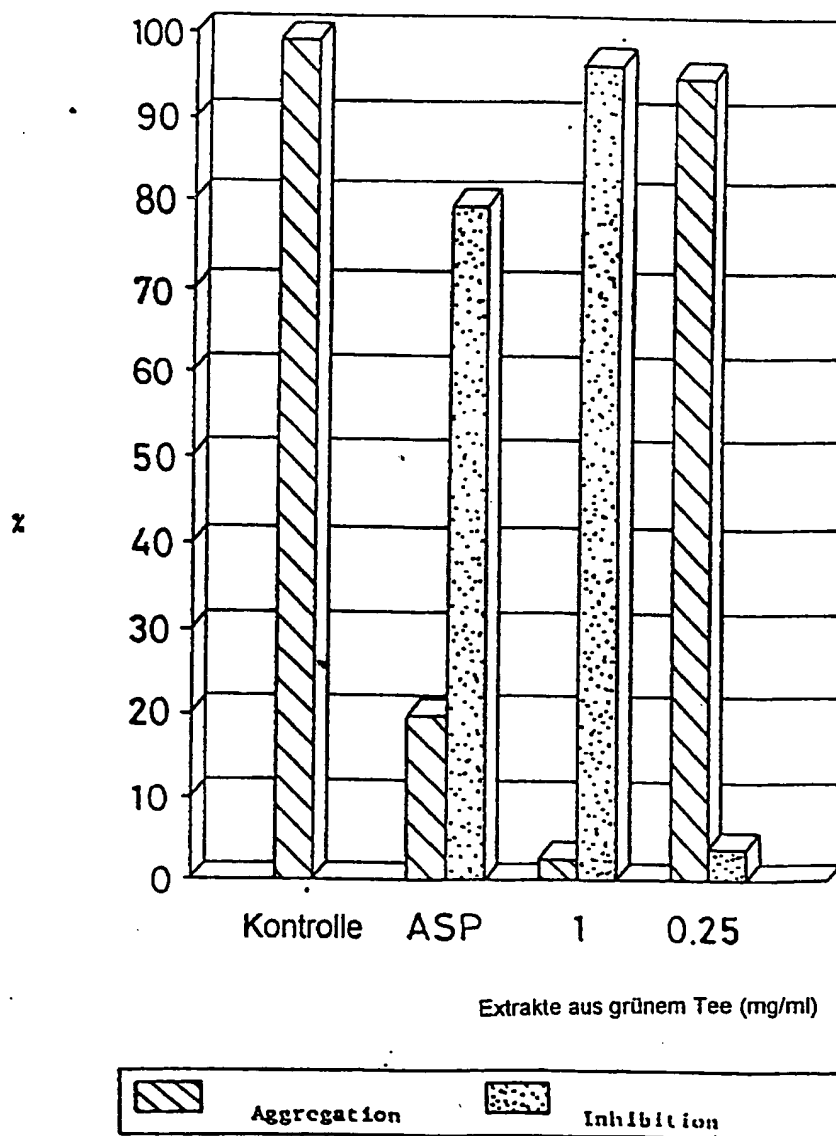


FIG. 3

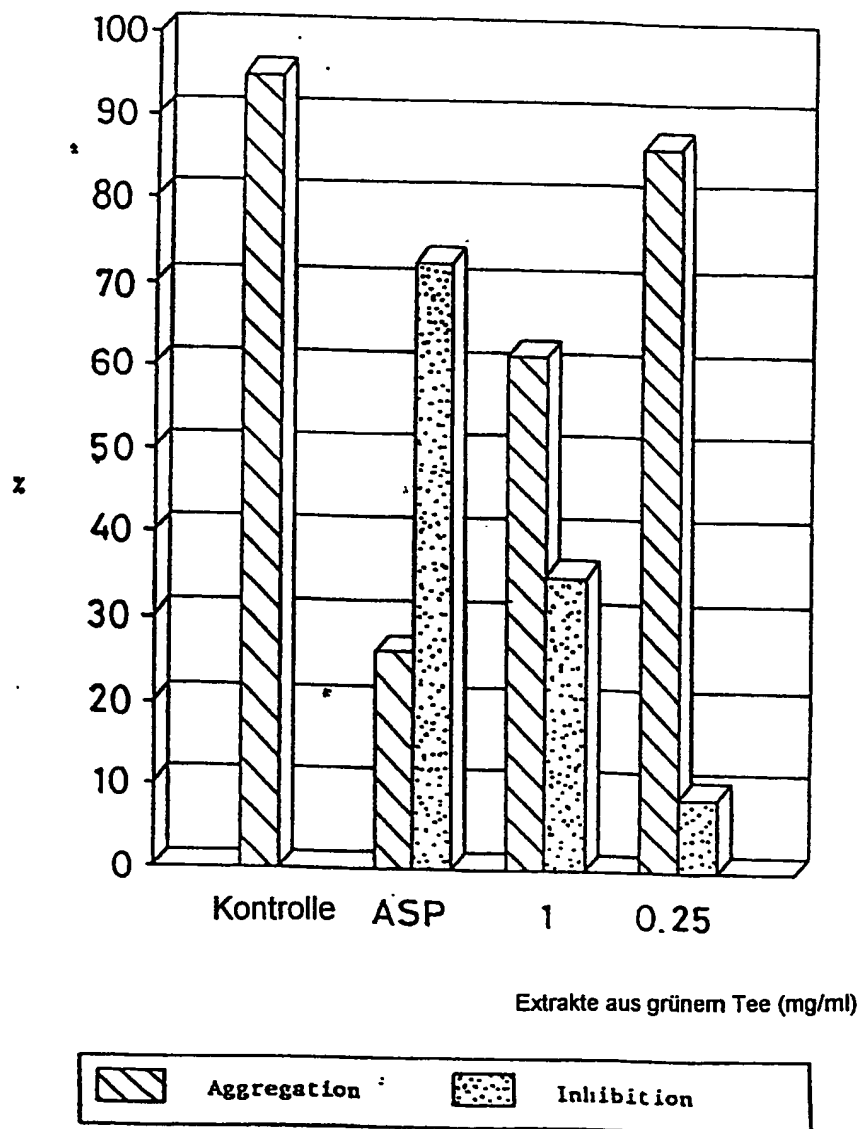


FIG. 4

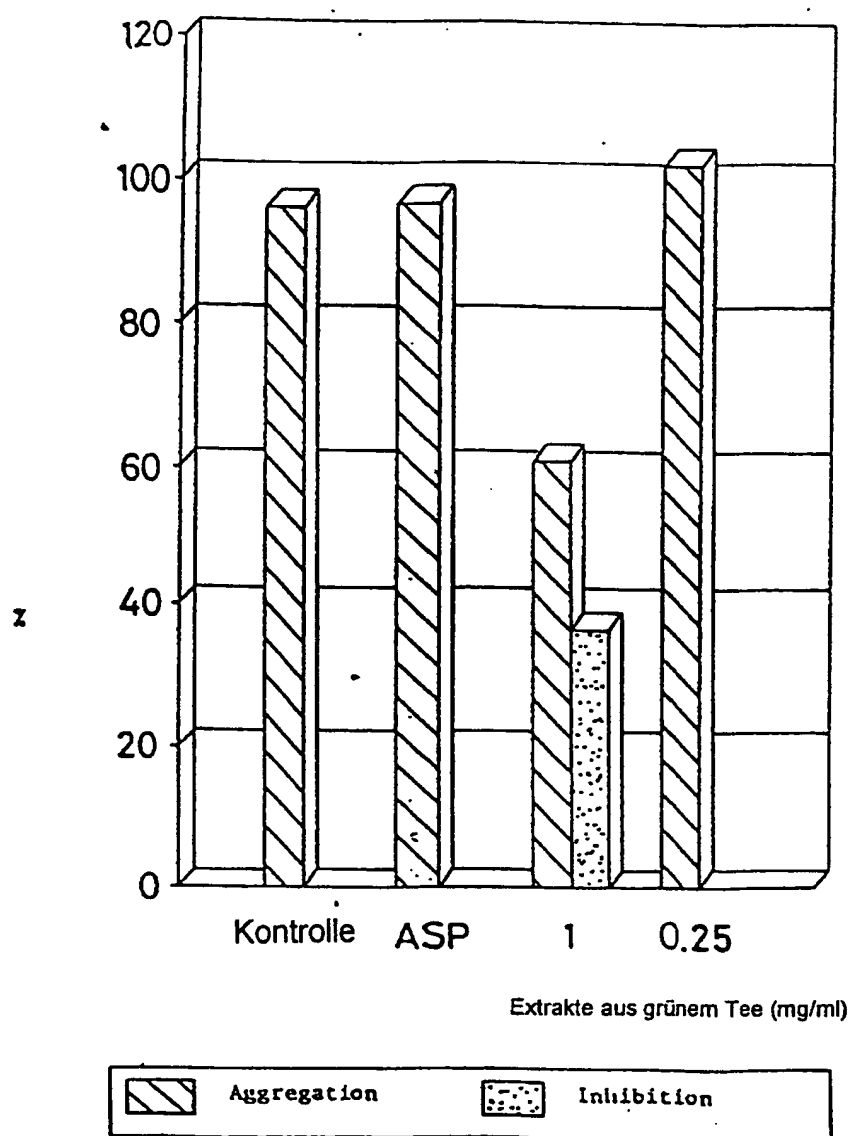


FIG. 5

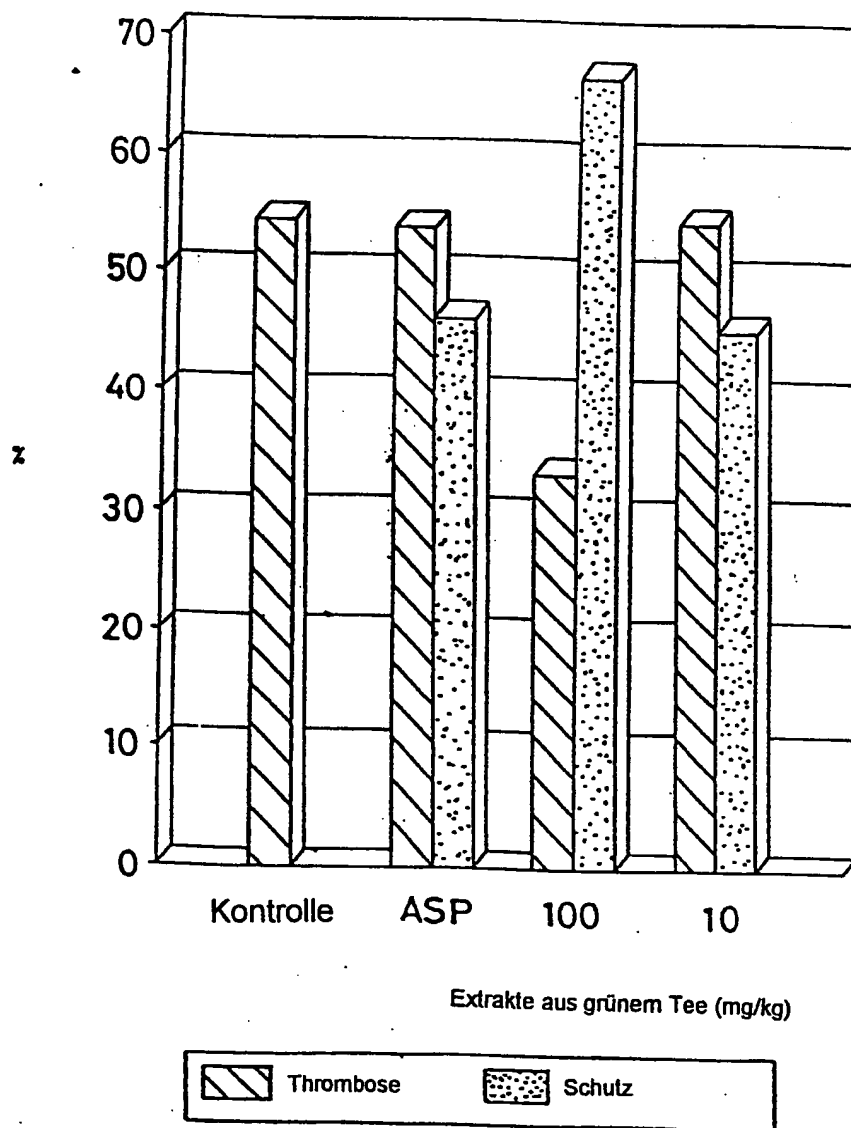


FIG. 6

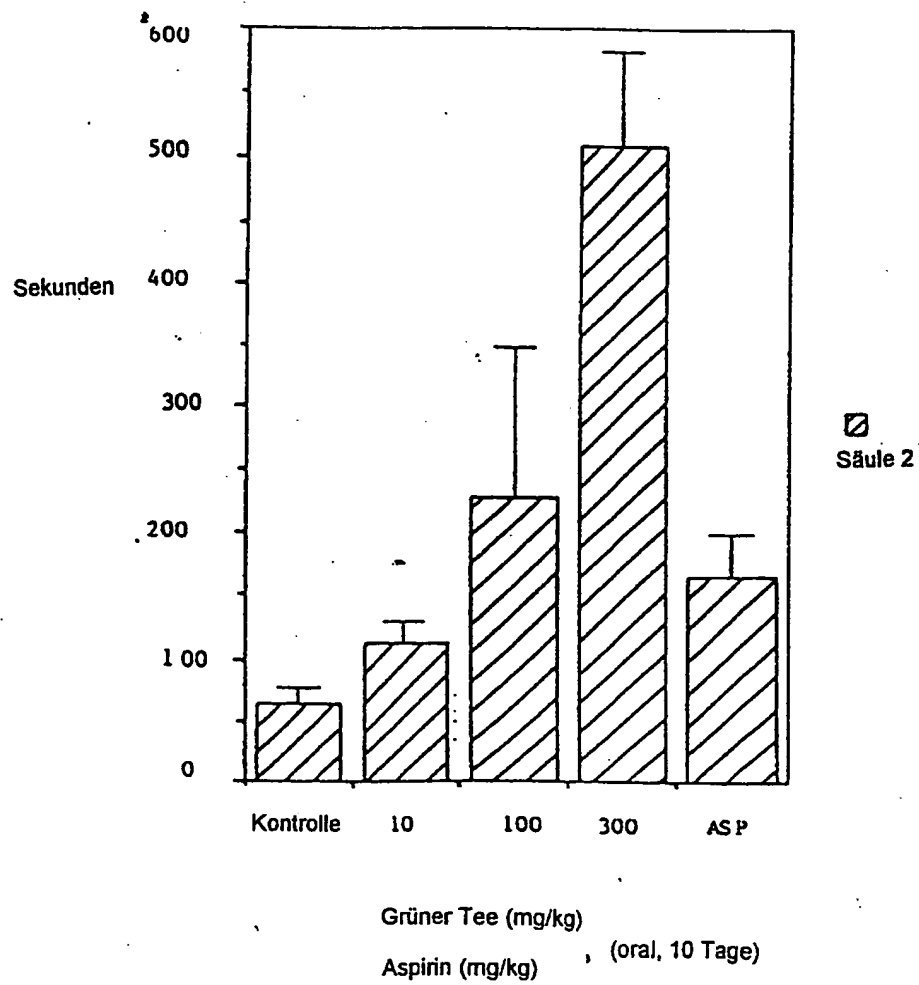


FIG. 7

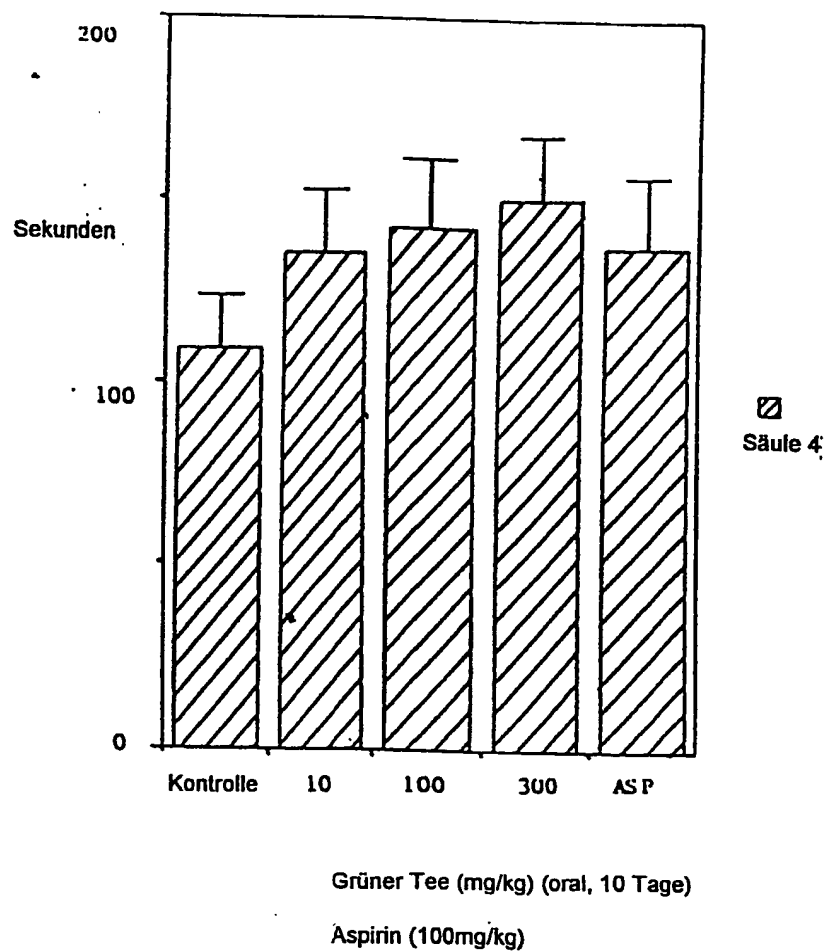
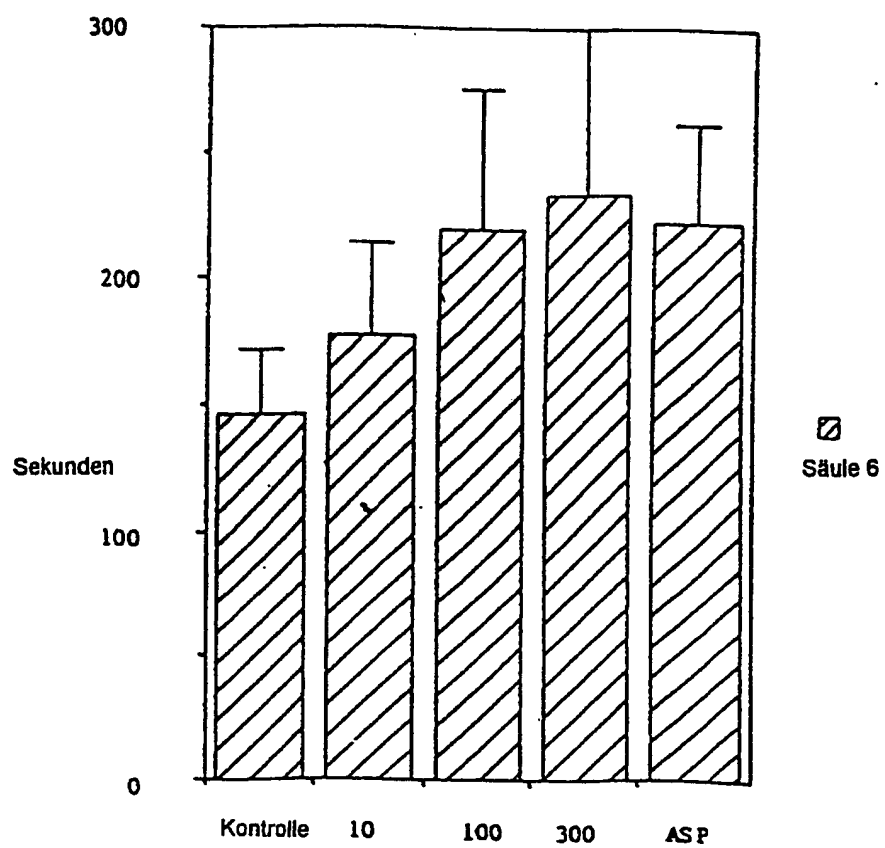


FIG. 8



Grüner Tee (mg/kg) (oral, 10 Tage)

Aspirin (100mg/kg)

BIPHENYLETHYLAMINE DERIVATIVE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

Patent number: JP2003104957
Publication date: 2003-04-09
Inventor: MUKOYAMA HARUNOBU; KAI YUICHIRO;
YOKOYAMA KENJI; TERAOKA YOSHIHIRO; SUZUKI
RITSU; AKAHA SATOSHI
Applicant: KISSEI PHARMACEUTICAL
Classification:
- international: **C07C315/04; C07C317/32; C07C317/46; C07C315/00;**
C07C317/00; (IPC1-7): C07C317/32; C07C315/04;
C07C317/46
- european:
Application number: JP20010298705 20010928
Priority number(s): JP20010298705 20010928

Report a data error here

Abstract of JP2003104957

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new production intermediate for a 5-amidino-2-hydroxybenzenesulfonamide derivative useful as an activated coagulation factor X inhibitor and to provide a method for producing the intermediate. **SOLUTION:** This compound is represented by general formula (I) (R<1> and R<2> are each hydrogen, a halogen, a lower alkyl, a lower alkylthio or a lower alkylsulfonyl; R<3> is a halogen, a lower alkylthio or a lower alkyl sulfonyl group; R<4> is carboxy, carbamoyl or an aminomethyl group). This method for producing the compound represented by general formula (I) from a compound of formula (II) (R<1>, R<2> and R<3> as shown above) is provided.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-104957

(P 2 0 0 3 - 1 0 4 9 5 7 A)

(43) 公開日 平成15年 4 月 9 日 (2003. 4. 9)

(51) Int. Cl. ⁷

識別記号

F I

ターマコード (参考)

C07C317/32

C07C317/32

4H006

315/04

315/04

317/46

317/46

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全11頁)

(21) 出願番号 特願2001-298705 (P 2001-298705)

(22) 出願日 平成13年 9 月 28 日 (2001. 9. 28)

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 向山 晴信

長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63

(72) 発明者 甲斐 裕一郎

長野県南安曇郡堀金村大字三田448-4

(72) 発明者 横山 健二

長野県南安曇郡豊科町大字豊科4951-12サン
ンガーデンみずほA201

最終頁に続く

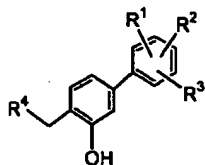
(54) 【発明の名称】 ビフェニルエチルアミン誘導体およびその製造方法

(57) 【要約】

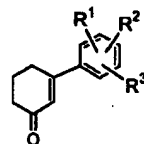
【課題】 活性化血凝固第X因子阻害剤として有用な5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体の新規な製造中間体およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化1】



(I)



(II)

(式中、R¹、R²、R³は上記定義の通り) で表される化合物から該式 (I) で表される化合物を製造する方法。

(式中、R¹、R²はそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニルであり、R³はハロゲン、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基であり、R⁴はカルボキシ、カルバモイルまたはアミノメチル基である) で表される化合物、および式 (I I)

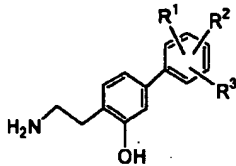
【化2】

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



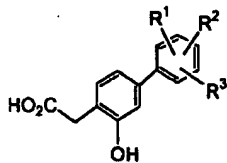
(I)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物。

【請求項2】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式(II)

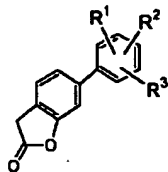
【化2】



(II)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と縮合剤とを反応させることにより、式(III)

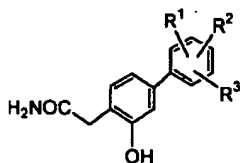
【化3】



(III)

(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである)で表される化合物を製し、該式(III)で表される化合物とアンモニアとを反応させることにより、式(V)

【化4】



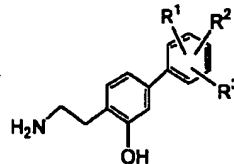
(IV)

2

(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)

で表される化合物を製し、続いて該式(IV)で表される化合物を還元することを特徴とする、式(I)

【化5】



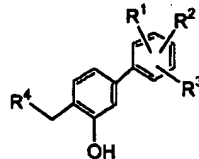
(V)

(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである)で表される化合物の製造方法。

【請求項4】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項3に記載の製造方法。

【請求項5】 式(V)

【化6】



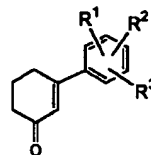
(VI)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基であり、R⁴は、カルボキシル基またはカルバモイル基である)で表される化合物。

【請求項6】 R¹およびR²が水素原子であり、R³が低級アルキルスルホニル基である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】 式(VI)

【化7】



(VII)

(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と、式(VII)

【化8】

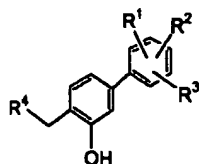
HO₂C-CHO

(VIII)

で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式

(V)

【化9】



(V)

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記定義の通りであり、 R^4 は、カルボキシル基である)で表される化合物の製造方法。

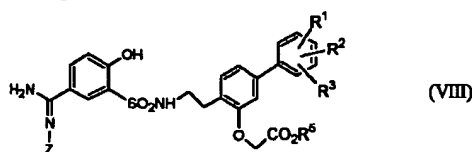
【請求項8】 R^1 および R^2 が水素原子であり、 R^3 が低級アルキルスルホニル基である、請求項7に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

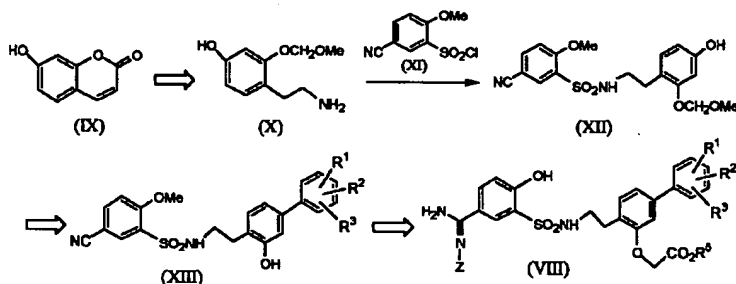
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な式(VIII)の化合物

【化10】



(VIII)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記定義の通りであり、 R^5 は水素または低級アルキルであり、Zは水素またはヒドロキシルである)

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な前記式(VII)で表される5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を簡便かつ高収率で製造できる新規な中間体およびそれらの製造方法を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、前記式(VI)で表される3-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オンを出発原料として簡便かつ高収率で前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を合成できることを見出した。さらに該ビフェニルエチルアミン誘導体(I)を経

て表される5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を製造するための新規な中間体およびそれらの製造方法に関する。

【0002】

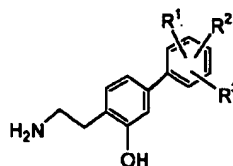
【従来の技術】前記式(VIII)で表される5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体は、当該出願人により見出された文献未記載の新規な化合物である。該ベンゼンスルホンアミド誘導体(VIII)の製造方法として、特願2000-305569に下記のスキームに示すように、式(IX)で表される化合物を出発原料として式(XII)で表されるスルホンアミド誘導体へと変換し、該スルホンアミド誘導体(XII)から式(XIII)で表される化合物を経由し、活性化血液凝固第X因子阻害剤(VIII)へと誘導する方法が開示されている。しかしながら本発明の化合物を経由する合成法については何ら記載されていない。

【化11】

由することにより、出発原料より極めて短い工程数で、しかも収率よく前記式(VIII)で表される5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、式(I)

【化12】

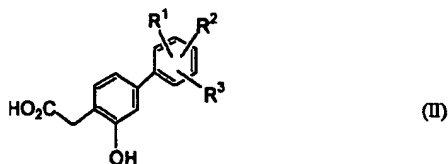


(I)

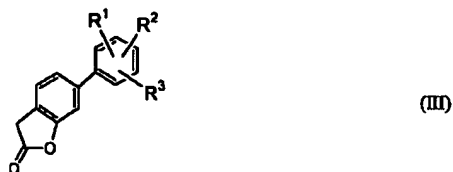
(式中、 R^1 および R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、 R^3 は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオ

または低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物に関する。

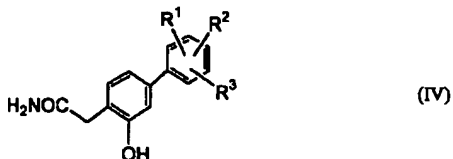
【0006】別の局面において、本発明は、式(ⅠⅠ)
【化13】



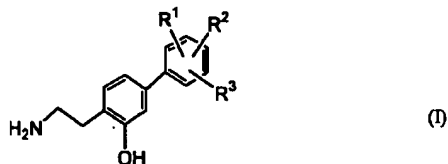
(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と縮合剤とを反応させることにより、式(ⅠⅠⅠ)
【化14】



(式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りである)で表される化合物を製し、該式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物とアンモニアとを反応させることにより、式(ⅠⅤ)
【化15】



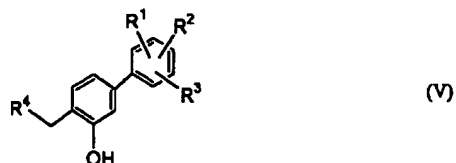
(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)で表される化合物を製し、続いて該式(ⅠⅤ)で表される化合物を還元することの特徴とする、式(Ⅰ)
【化16】



(式中、R¹、R²およびR³は上記定義の通りである)で表される化合物の製造方法に関する。

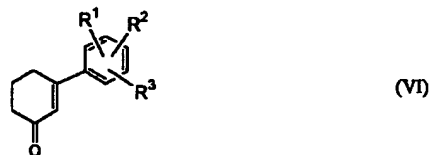
【0007】さらに別の局面において、本発明は、式(Ⅴ)
【化17】

【化17】



(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基であり、R⁴は、カルボキシル基またはカルバモイル基である)で表される化合物に関する。

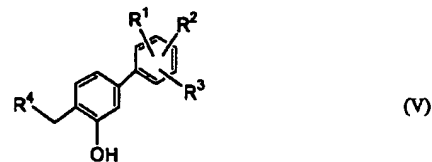
【0008】なおさらに別の局面において、本発明は、式(ⅤⅠ)
【化18】



(式中、R¹およびR²は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオおよび低級アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される基であり、R³は、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルキルチオまたは低級アルキルスルホニル基である)で表される化合物と、式(ⅤⅠⅠ)
【化19】

HO₂C-CHO (Ⅶ)

で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式(Ⅴ)
【化20】



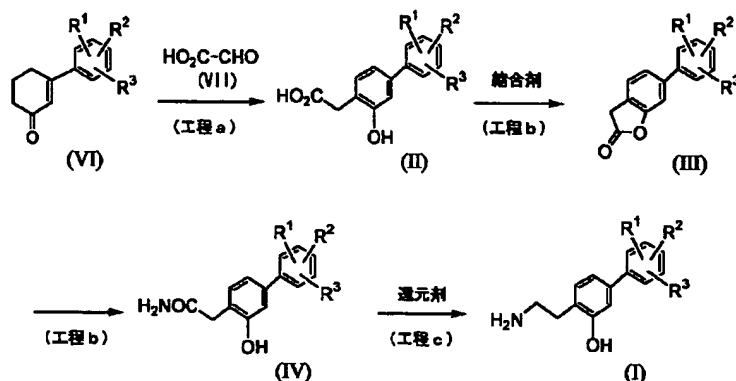
40 (式中、R¹、R²およびR³は、上記定義の通りであり、R⁴は、カルボキシル基である)で表される化合物の製造方法に関する。

【0009】本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子または塩素原子を意味し、好ましくはフッ素原子である。低級アルキルとは炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチルなどが挙げられる。低級アルキルチオとは、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えば、

50 メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピル

チオなどが挙げられる。低級アルキルスルホニルとは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキルスルホニル基を意味し、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニルなどが挙げられる。

(スキーム1)



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記定義の通りである。)

【0011】(工程a) 前記式(VI)で表される3-フェニル-2-シクロヘキセノン誘導体とグリオキシル酸(VII)とを溶媒中、酸の存在下または非存在下で反応させることにより、本発明の前記式(I)で表されるビフェニル酢酸誘導体を製造することができる。

【0012】本反応に使用できる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができ、これらの不活性溶媒を単独または2種以上混合し、必要に応じて水を添加して使用することができる。酸としては、濃硫酸、濃塩酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などが使用される。本反応は、通常、0℃～使用される溶媒の還流温度で1～24時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする前記式(I)で表されるビフェニル酢酸誘導体を得ることができる。

【0013】(工程b) 次にビフェニル酢酸誘導体(I)を不活性溶媒中または無溶媒で、縮合剤の存在下で反応させることにより、前記式(III)で表されるラクトン誘導体に変換し、続いて該ラクトン誘導体(III)とアンモニア水とを反応させることにより、本発明の前記式(IV)で表されるビフェニル酢酸アミド誘導体を製造することができる。

【0014】本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどを挙げることができ、これらの不活性溶媒を単独または2種以上混合して使用することができる。縮合剤としては、例えば、無水酢酸などを使用することができ、通常、ビフェニル酢酸誘導体(I)に対して1～6当量

【0010】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の化合物は、以下のスキーム1に従って製造することができる。

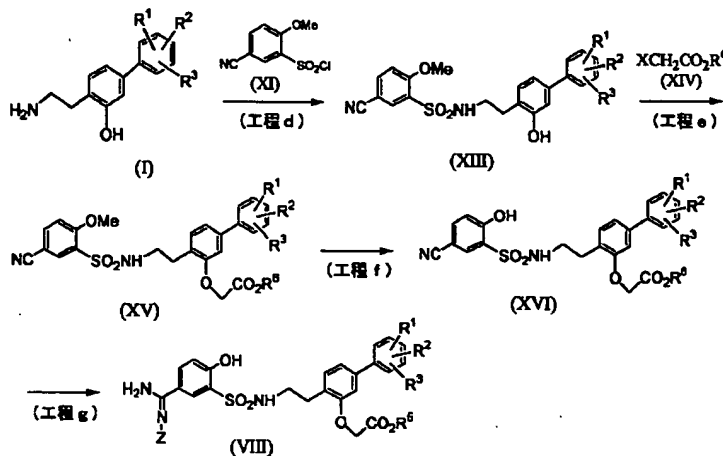
【化21】

の範囲から適宜選択して使用される。ビフェニル酢酸誘導体(I)からラクトン誘導体(III)への変換は、通常、0～60℃の温度で1～6時間行われる。反応終了後、ラクトン誘導体(III)は単離してもなくてもよく、好ましくはラクトン誘導体(III)の生成を確認後、単離することなくアンモニア水と反応させることによりビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)への変換が行われる。ラクトン誘導体(III)からビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)への変換は、通常、0～50℃の温度で1～6時間行われ、反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする前記式(I)で表されるビフェニル酢酸アミド誘導体を得ることができる。

【0015】(工程c) 続いてビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)を不活性溶媒中、還元剤を用いて還元することにより、本発明の前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を製造することができる。

【0016】本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられ、これらの不活性溶媒を単独または2種以上混合して使用することができる。還元剤としては、例えば、ジボラン、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、ボラン・ピリジン錯体、ボラン・N,N-ジエチルアニリン錯体、水素化ホウ素ナトリウム/トリフルオロ酢酸、水素化ホウ素ナトリウム/酢酸などを使用することができ、通常、ビフェニル酢酸アミド誘導体(IV)に対してホウ素換算で1～5当量の範囲から適宜選択して使用される。本反応は、通常、0℃～使用される溶媒の還流温度で1～12時間行われ、反応終了後、必要に応じて過剰の還元剤を処理した後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする前記式(I)で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を得ることができる。

【0017】このようにして得られた前記式(I)で表される化合物は、例えば、以下のスキーム2に示す工程d~gの反応を行うことにより、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な前記式(VIII)で表される5



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記定義の通りであり、 R^6 は低級アルキルであり、 R^5 は水素または低級アルキルであり、 X はクロロまたはブロモであり、 Z は水素またはヒドロキシである)

【0019】(工程d) 前記式(I)で表されるピフェニルエチルアミン誘導体と前記式(XI)で表されるベンゼンスルホンクロリドとを、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウムなど)の存在下で、通常、 $-40 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度で縮合させることにより、前記式(XIII)で表されるスルホンアミド誘導体を得ることができる。

【0020】(工程e) 次にスルホンアミド(XIII)とハロ酢酸エステル(XIV)とを、不活性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(例えば、炭酸カリウム、N、N-ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下で、通常、 0°C ~使用される溶媒の還流温度で反応させることにより、前記式(XV)で表される化合物へ誘導することができる。

【0021】(工程f) 次に化合物(XV)と塩化リチウムとを不活性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなど)中、通常、 100°C ~使用される溶媒の還流温度で反応させることにより、前記式(XVI)で表されるフェノール誘導体へ誘導することができる。

【0022】(工程g) 続いてフェノール誘導体(XVI)を、ハロゲン化水素の存在下、低級アルコール(例えば、エタノールなど)と反応させた後、アンモニアまたはその塩あるいはヒドロキシルアミンまたはその塩と反応させ、必要に応じて、常法に従い、エステル基を加水分解するかまたは R^5OH で表されるアルコールを用

アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体へと導くことができる。

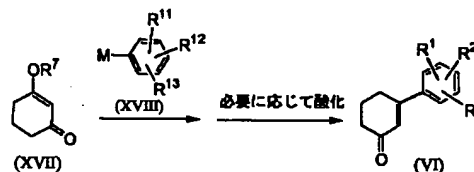
【0018】

【化22】

いてエステル交換を行うことにより、医薬品として有用な前記式(VIII)で表される化合物を製造することができる。該化合物(VIII)は所望により、常法に従い、その薬理学的に許容される塩にすることができる。

【0023】上記のスキーム1に示す出発原料である前記式(VI)で表される化合物は、例えば、以下に示すようにして製造することができる。

【化23】



(式中、 R^7 は低級アルキルであり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} は独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルキルチオであり、 M はリチウムまたは MgBr であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記定義の通りである)

【0024】前記式(XVII)で表される化合物と前記式(XVIII)で表される化合物とを不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、 20°C ~使用される溶媒の還流温度で反応させ、必要に応じて、常法に従い、酸化反応を行うことにより、前記式(VI)で表される化合物を得ることができる。

【0025】本発明の化合物およびその製造中間体、ならびに本発明の化合物を使用して製造される前記式(XIII)、(XV)、(XVI)および(VIII)等の化合物は、必要に応じて慣用の単離・精製手段である溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、固層抽出などの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

る。

【0026】

【発明の実施の形態】本発明の内容を実施例、参考例および試験例でさらに詳細に説明するが、これらは本発明を例示することを意図したものであり、発明の範囲を限定するものではない。

【0027】

【実施例】（参考例1）

3-（2-メチルチオフェニル）-2-シクロヘキセン-1-オン

マグネシウム（12.9g）およびテトラヒドロフラン（210mL）の混合物に、室温にてヨウ素（400mg）および2-ブロモチオアニソール（7.6g）を一度に加え、外温50℃で攪拌した。反応開始後、さらに2-ブロモチオアニソール（92.4g）のテトラヒドロフラン（210mL）溶液を30分間かけて滴下し、反応混合物を加熱還流下、1時間20分攪拌した。同条件下、3-エトキシ-2-シクロヘキセン-1-オン（53.1g）のテトラヒドロフラン（105mL）溶液を滴下し、さらに加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、2mol/L塩酸（310mL）を滴下した。同条件下で15分攪拌後、反応混合物を酢酸エチル（800mL）で2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水（150mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒留去し、3-（2-メチルチオフェニル）-2-シクロヘキセン-1-オン（100g）を赤褐色の油状物として得た。

【0028】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.14-2.21 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.50 (2H, t, J=7.3Hz), 2.67 (2H, td, J=6.0, 1.6Hz), 6.04 (1H, t, J=1.6Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.6, 1.3Hz), 7.18 (1H, td, J=7.3, 1.6Hz), 7.27-7.35 (2H, m)

【0029】（参考例2）

3-（2-メタンスルホニルフェニル）-2-シクロヘキセン-1-オン

3-（2-メチルチオフェニル）-2-シクロヘキセン-1-オン（59.0g）、アセトン（500mL）および水（100mL）の混合物に、氷冷攪拌下、炭酸水素ナトリウム（195g）を加えた。続いてオキソン（登録商標）（446g）を25分間かけて添加し、室温下で3時間攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、亜硫酸ナトリウム（26.5g）の水（170mL）溶液を添加し、25分間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した。残留物に水（500mL）を加え、酢酸エチル（600mL）で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩

水（200mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下溶媒留去し、3-（2-メタンスルホニルフェニル）-2-シクロヘキセン-1-オン（56.0g）を橙褐色の油状物として得た。

【0030】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.15-2.30 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=6.8Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 3.04 (3H, s), 5.94 (1H, t, J=1.6Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.6, 1.1Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz)

【0031】（参考例3）

5-カルバモイル-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド

クロロスルホン酸（1733g）に氷冷攪拌下、4-メトキシベンズアミド（150g）を15分間かけて少しずつ加えた。その混合物を室温で14時間攪拌後、50℃でさらに1.5時間攪拌した。反応混合物を氷（7kg）に滴下し、析出物をろ取後、水、ヘキサンの洗浄して5-カルバモイル-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド（230g）を得た。

【0032】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

3.81 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=8.5Hz), 7.10 (1H, brs), 7.84 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.87 (1H, brs), 8.23 (1H, d, J=2.5Hz)

【0033】（参考例4）

5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド
5-カルバモイル-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド（150g）の酢酸エチル（1.80L）懸濁液に、氷冷攪拌下、塩化チオニル（219mL）を滴下し、N,N-ジメチルホルムアミド（2.30mL）を加え、55℃にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残渣に酢酸エチルと水を加えた。分離した有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド（86.8g）を得た。

【0034】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

4.16 (3H, s), 7.24 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 8.28 (1H, d, J=2.2Hz)

【0035】（実施例1）

（3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルピフェニル-4-イル）酢酸

97%硫酸（25.3mL）、水（50.7mL）および1,2-ジメトキシエタン（600mL）の混合物

に、氷冷撹拌下、3-(2-メタンスルホニルフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン(118.9g)の1,2-ジメトキシエタン(360mL)溶液、グリオキシル酸・一水和物(131.2g)を順次加えた。反応混合物を加熱還流下、18時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水(360mL)を加え、トルエン(300mL)で抽出した。水層をテトラヒドロフラン(360mL)およびトルエン(120mL)の混合溶媒でさらに3回抽出した。有機層を合わせ、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で2回抽出した。得られた水層に氷冷下、濃塩酸を加えてpH1に調節し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせ有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下で溶媒留去し、黄褐色固体の(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)酢酸(97.5g)を得た。

【0036】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.82(3H, s), 3.53(2H, s), 6.78(1H, dd, J=7.8, 1.4Hz), 6.85(1H, d, J=1.4Hz), 7.18(1H, d, J=7.8Hz), 7.39(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 7.60-7.70(1H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J=7.7, 1.3Hz), 9.70(1H, brs), 12.17(1H, brs)

【0037】(実施例2)

(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド

(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)酢酸(47.02g)のテトラヒドロフラン(380mL)溶液に、室温にて撹拌下、無水酢酸(72.4mL)を加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物に氷冷撹拌下、28%アンモニア水(187mL)を20分間かけて滴下し、滴下終了後、室温でさらに1時間撹拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチル(250mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水150mLで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下溶媒留去し、残留物に水(250mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。得られた結晶を集め、水(100mL)で洗浄し、(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド(30.4g)を淡褐色固体として得た。

【0038】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.83(3H, s), 3.44(2H, s), 6.79(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 6.80-6.90(1H, m), 7.03(1H, brs), 7.15(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 7.46(1H, brs), 7.60-7.70(1H, m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J=7.7, 1.3Hz), 9.70(1H, brs)

m), 7.70-7.80(1H, m), 8.08(1H, dd, J=7.5, 1.3Hz), 9.96(1H, s)

【0039】(実施例3)

2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチルアミン

(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)アセトアミド(3.78g)のテトラヒドロフラン(17mL)懸濁液に、氷冷撹拌下、0.93Mボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(40.0mL)を10分間かけて滴下した。この反応混合物を室温で30分、続いて加熱還流下、3時間撹拌した。反応混合物に、氷冷撹拌下、2mol/L塩酸(25.0mL)を発泡に注意しながら滴下し、室温下30分、続いて50℃で30分撹拌した。反応混合物に、氷冷撹拌下、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30.0mL)を加えてpH10に調節し、酢酸エチル(60mL)で3回抽出した。合わせた有機層を水(100mL)および飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下溶媒留去し、粗生成物(2.98g)を得た。この粗生成物をトルエン-イソプロパノール(9:1;30.0mL)で洗浄し、2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチルアミン(2.62g)を得た。

【0040】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.80(3H, s), 2.80-2.90(2H, m), 6.00-6.50(2H, brs), 6.69(1H, dd, J=7.6, 2.1Hz), 6.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.05(1H, d, J=7.6Hz), 7.37(1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 7.60-7.65(1H, m), 7.65-7.75(1H, m), 8.07(1H, dd, J=8.0, 1.3Hz)

【0041】(参考例5)

5-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル)エチルアミン(120g)、テトラヒドロフラン(1.56L)、トリエチルアミン(287mL)およびメタノール(504mL)の混合物に、-15℃で撹拌下、5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(95.41g)を7分間かけて添加し、反応混合物を同条件下で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にテトラヒドロフラン(960mL)を加えて溶解し、氷冷撹拌下、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.25L)を滴下した。この混合物をトルエン(480mL)、続いてトルエン-テト

ラヒドロフラン (600 mL) で2回洗浄した。水層に、氷冷攪拌下、2 mol/L 塩酸 (660 mL) を加えて酸性とし、酢酸エチル (570 mL) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (240 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾過後、減圧下溶媒留去し、5-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル) エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (158.96 g) を白色固体として得た。

【0042】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.69 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.20-3.30 (2H, m), 3.98 (3H, s), 5.34 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.93 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 6.97 (1H, d, 1.6 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.56 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 8.15-8.25 (2H, m)

【0043】(参考例6)

[4-[2-(5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル 5-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシ-2'-メタンスルホニルビフェニル-4-イル) エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (5.72 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (57 mL) 溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.46 mL) およびプロモ酢酸エチル (1.37 mL) を加え、50℃で15時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (150 mL) - トルエン (20 mL) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、アモルファスの[4-[2-(5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル (2.96 g) を得た。

【0044】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.59 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.30-3.60 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.68 (2H, s), 5.43 (1H, t, J=6.3 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H,

d, J=7.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.57 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 8.20-8.25 (2H, m)

【0045】(参考例7)

[4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル [4-[2-(5-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル (4.62 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に塩化リチウム (1.03 g) を加え、140℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチル (60 mL) - トルエン (6 mL) - 1 mol/L 塩酸 (32 mL) 混合物に注いだ。有機層を分離し、有機層を1 mol/L 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸-酢酸エチル) で精製し、無色アモルファスの[4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル (3.67 g) を得た。

【0046】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.71 (3H, s), 2.75-2.82 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.75 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.45-7.60 (1H, brs), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.75 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.07 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 11.80-12.30 (1H, br)

【0047】(参考例8)

[4-[2-(5-カルバミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル [4-[2-(5-シアノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミノ) エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル (149 mg) の飽和塩化水素-エタノール (1.0 mL) 懸濁液を室温下に3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣のエタノール (1.0 mL) 溶液に酢酸アンモ

ニウム (206 mg) を加え、室温下に13時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して得た白色固体を水、酢酸エチル-エタノールで順次擦りつぶし、白色粉末の [4-[2-(5-カルバミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル (141 mg) を得た。

【0048】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ p p m: 1.13 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.72 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.76 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.65 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.74 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.85-8.15 (4H, m), 8.45-8.80 (2H, br)

【0049】(参考例9)

[4-[2-(5-カルバミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸・塩酸塩 (化合物1)

[4-[2-(5-カルバミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸エチル (290 mg) のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.756 mL) を加え、室温下に30分間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸 (1.26 mL) を加え、減圧下に濃縮した。残渣に水を加え、SAXに付し、水で洗浄し、10%1 mol/L塩酸-アセトニトリルで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、白色固体の [4-[2-(5-カルバミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸・塩酸塩 (260 mg) を得た。

【0050】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ p p m: 2.73 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.65 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.3, 1.3 Hz), 7.66 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.75 (1

H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 8.08 (1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.91 (2H, brs), 9.28 (2H, brs)

【0051】(試験例1)

活性化血液凝固第X因子の阻害活性の測定

被験化合物として [4-[2-(5-カルバミドイル-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ] 酢酸・塩酸塩のジメチルスルホキシド溶液2.5 μL、pH8.4の100 mMトリス・200 mM塩化ナトリウム緩衝液187.5 μLおよび1 mM S-2222 (第一化学薬品株式会社製) 水溶液50 μLを分注し、ヒト活性化血液凝固第X因子 (カルバイオケミ社製) をゼラチン-グリシン緩衝溶液で0.6 U/mLに調製した溶液10 μLを加えて、37℃で10分間インキュベートした。60%酢酸水溶液50 μLを加えて反応を停止し、吸光度 (405 nm) をマイクロプレートリーダー (スペクトラマックス250, モレキュラーデバイス社製) を用いて測定した。

【0052】被験化合物溶液の代わりにジメチルスルホキシド2.5 μLを加えたものをコントロールとし、ヒト活性化血液凝固第X因子溶液の代わりにゼラチン-グリシン緩衝溶液10 μLを加えたものをブランクとした。コントロールの吸光度を50%阻害するときの被験化合物の濃度 (IC₅₀) を求め、活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。その結果は表1に示した通りである。

【0053】

【表1】

被験化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物1	0.012

【0054】

【発明の効果】本発明の製造方法により、前記式 (V1) で表される3-フェニル-2-シクロヘキセノン誘導体を出発原料として前記式 (I) で表されるビフェニルエチルアミン誘導体を簡便かつ高収率で製造することができる。さらに該ビフェニルエチルアミン誘導体

(I) を用いることにより、出発原料より極めて短い工程数で、しかも収率よく前記式 (V111) で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体を製造することができ、該ビフェニルエチルアミン誘導体は活性化血液凝固第X因子阻害剤の製造中間体として極めて有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 寺尾 嘉洋

長野県松本市岡田松岡字川端187-8ファ
ンメード201

(72)発明者 鈴木 律

長野県南安曇郡豊科町大字豊科5462-9ア
ズミノコートA101

(72)発明者 赤羽 敏

長野県松本市大字笹賀4246

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB24 AC52 BE14
TA02 TB04

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000256 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/422,
31/435 // (A61K 31/435, 31:422)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06237

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2002 (07.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 29 725.4 20. Juni 2001 (20.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE,
Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE).
PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103
Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am
Teschers Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). POHLMANN,
Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE).
RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen
(DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig
22a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,

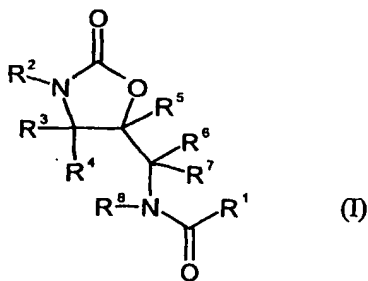
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR COMBINATIONAL THERAPY

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE

(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones
of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing
said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for
the treatment and/or prophylaxis of thrombo-embolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinati-
onen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen,
ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung
als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
thromboembolischen Erkrankungen.



WO 03/000256 A1



CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 06/2003 vom 6. Februar 2003, Sec-
tion II

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung:

6. Februar 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der
5 Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des
10 Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa
15 inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
20 1998) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
25 thromboembolischen Erkrankungen.

Thromboembolische Gefäßerkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Ländern (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and
30 stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Die antikoagulatorische Therapie hat sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen,

um thrombotische Gefäßverschlüsse zu vermeiden bzw. um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen, bewährt und nimmt einen hohen Stellenwert bei der Prophylaxe und Behandlung von koronaren, peripheren und cerebralen Gefäßerkrankungen ein, sowie bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Venenthrombosen und Lungenembolien.

Ursache für thromboembolische Komplikationen können atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sein, insbesondere Störungen der Endothelfunktion, die zu akuten thrombotischen Verschlüssen führen können. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig ist. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Antikoagulantien den Verlauf der arteriellen Gefäßerkrankung nicht entscheidend beeinflusst. Eine gezielte Behandlung der Risikofaktoren in Verbund mit einer antithrombotischen Therapie ist daher vorteilhaft.

Risikofaktoren für koronare, periphere und cerebrale Gefäßerkrankungen sind beispielsweise: Erhöhte Serumcholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Präventivmedizinische Prinzipien basieren auf dem Ausschalten dieser Risikofaktoren. Neben der Änderung von Lebensgewohnheiten gehören dazu auch pharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise eine antihypertensive Therapie, lipidsenkende Arzneimittel oder Thromboseprophylaxe. Darüber hinaus ist zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankung die Kombination mit Koronartherapeutika geeignet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit bestimmten anderen Wirkstoffen interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Krankheiten besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine.

Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

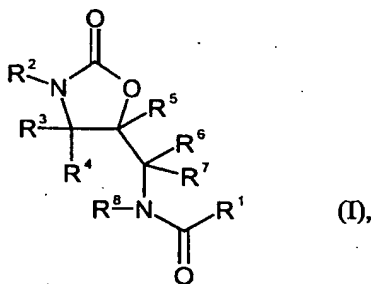
5

B) anderen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

10 Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt
15 werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)

20



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

25

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

5 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10 Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl,

20 R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

25 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30 wobei:

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu
 5 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus
 10 der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- oder für eine kovalente Bindung steht;

15 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Hetero-
 20 arylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,
 25

wobei:

30 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

5 und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkyl-amino-(C₁-C₄)-alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ oder $-\text{COR}^{33}$ bedeuten,

wobei

R^{33} (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₃-C₁₀)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach
10 durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,
A-M-,
15 D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
20 D-M-B-,

wobei:

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere
25 für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;
der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu
2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-
Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-,
5 -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-
10 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷;
-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-
15 Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷;
-NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

25 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

30 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-

gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

5 R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder
10 -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vor-
25 zugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 D-M-B-,

5

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-
 gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-
 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-,
 -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

15

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von
 Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-
 Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy;
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-
 Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20

25

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrer-
 seits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe
 von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

30

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

5 R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

10 R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

15 R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl, (C_1-C_4) -Hydroxyalkyl, (C_1-C_4) -Aminoalkyl, Di- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_3) -Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

20 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6) -Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

25 Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

30 R^1 für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl,

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

- A-,
 A-M-,
 5 D-M-A-,
 B-M-A-,
 B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 10 D-M-B-,

wobei:

- der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
 15 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der
 20 Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

- 25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl,
 30 Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

5

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

15

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

20

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

25

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5 R^1 für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest
aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R^2 für D-A- steht:

10 wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

15 der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine
Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N
und O ersetzt sein kann;

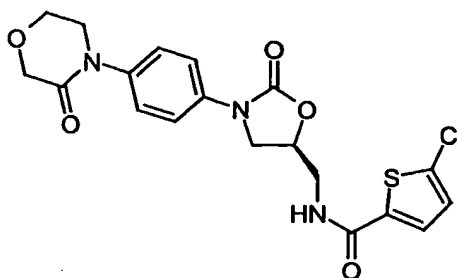
wobei

20 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Ver-
knüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert
sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino,
Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

25 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

30 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden
Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

5 Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9* (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

10

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als
15 antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

20

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

25

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Umfasst sind sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren

jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

10 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essig-
15 säure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoessäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

20 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

25 Als „Hydrate“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres
30 Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind

Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

5 Als „Prodrugs“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

10 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-
propyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition
15 leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils
20 anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl, Alkanoylalkyl, Amino-alkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.
Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder
25 Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils
30 anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

(C₂-C₆)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

5

(C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

10

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxycarbonyl-alkyl und Alkoxycarbonyl.

15

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino und N-t-Butyl-N-methylamino.

20

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

25

30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

- 5 (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 10 (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

- 15 (C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

- 25 (C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl,

Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazoliny. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

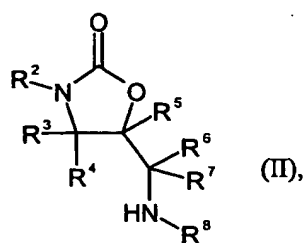
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl.

Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder Q steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

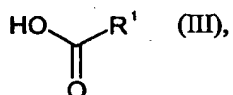
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

5 die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

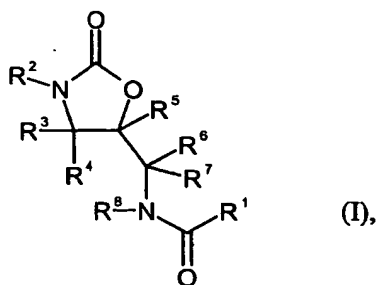
der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

15

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



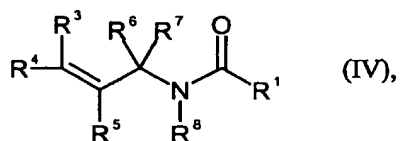
in welcher

5 die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



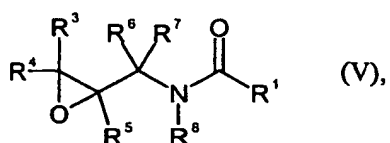
15

in welcher

die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5 die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10 und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

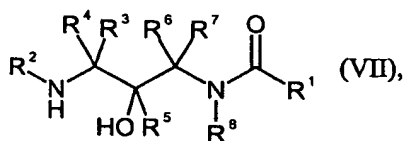


15 in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20



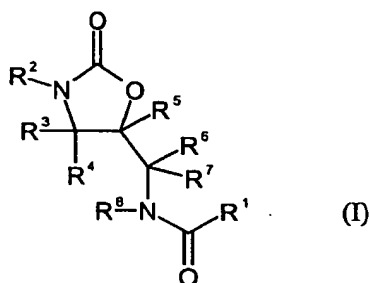
in welcher

25 die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

5

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10

in welcher

die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

cyclisiert,

20

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass R^2 einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

5

und/oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

10

und/oder

15

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

20

und/oder

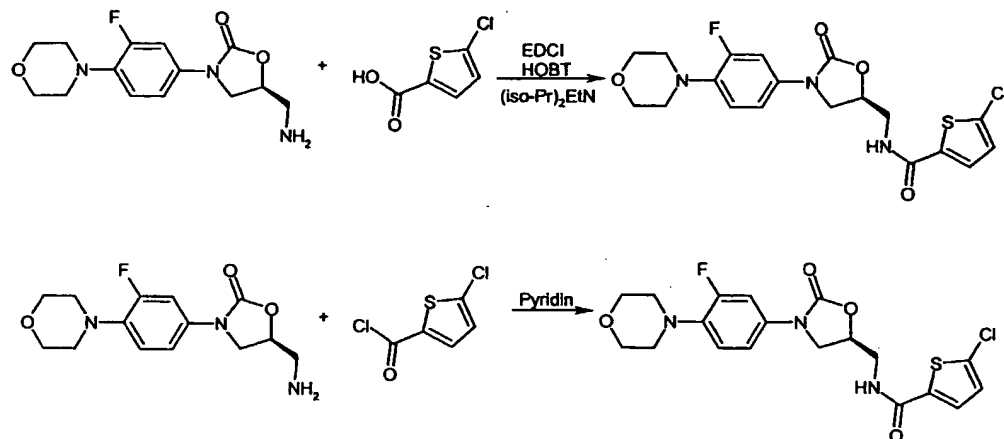
25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

30

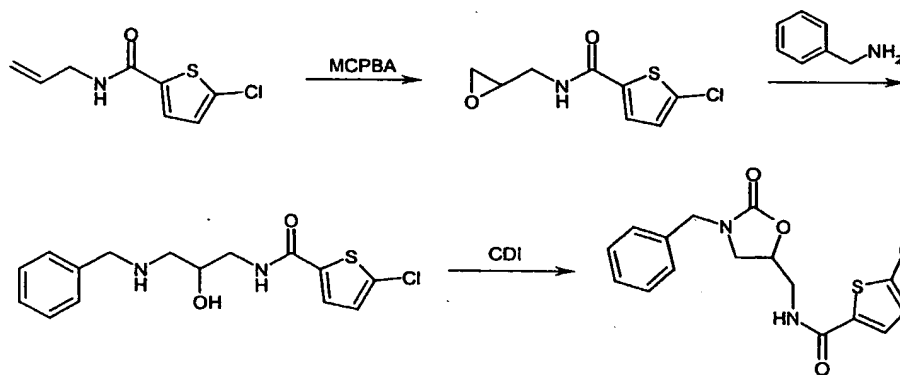
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



5

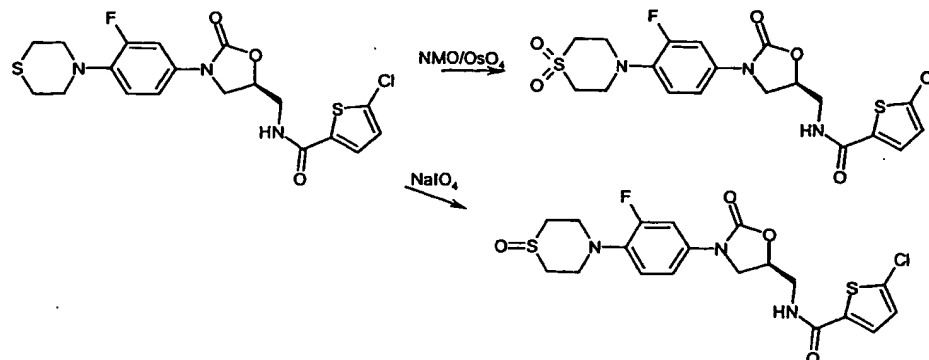
[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

10

- 27 -



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder

Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

5

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

10

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflusstemperatur.

15

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

25

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

30

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen.
5 Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 verwiesen werden.

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere
10 die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

15 Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Prophylaxe und/oder
20 Behandlung von arteriellen Thrombosen und Embolien bei koronaren Herzerkrankungen, cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen geeignet. Die Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien und/oder Fibrinolytika sind darüber hinaus insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung
25 venöser Thrombosen und Lungenembolien geeignet.

Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich. Sie können gegebenenfalls, ebenso wie Oxazolidinone der Formel (I), in subtherapeutisch wirksamen Dosen eingesetzt werden.

30

- Zur Prophylaxe und/oder Behandlung arterieller Gefäßerkrankungen ist eine Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Lipidsenkern, insbesondere mit HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Cerivastatin (Rivastatin, Baycol; US 5,177,080), Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor; US 4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772), Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995), oder mit Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren, wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril, Perindopril; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan, Temisartan; β -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol, Timolol; α -1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin, Terazosin; Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid; Dihydralazin; Calciumkanalblockern wie beispielsweise Verapamil, Diltiazem oder Dihydropyridin-Derivaten wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) oder Nitrendipin (Bayotensin); Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778), geeignet.
- Das pharmakotherapeutische Ziel der Behandlung einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den von der Ischämie betroffenen Myokardbezirken. Zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist daher insbesondere eine Kombinationstherapie eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Koronartherapeutika, insbesondere mit β -Adrenozeptor-Antagonisten; ACE-(Angiotensin-Converting Enzym)-Inhibitoren; A-II-(Angiotensin II)-Rezeptor-

Antagonisten; Nitropräparaten wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat, Glyceroltrinitrat; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosin-monophosphat (cGMP) bewirken; Calciumkanalblockern geeignet. Die Mehrzahl dieser Verbindungen werden auch zur Therapie des Hochdrucks eingesetzt.

5

Um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu öffnen, hat sich die thrombolytische Therapie mit Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase oder Urokinase bewährt. Die alleinige Verabreichung von Plasminogen-Aktivatoren verhindert aber nicht ein weiteres Wachstum des Thrombus. Hohe Dosen von Plasminogen-Aktivatoren können zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten. Die kombinierte Gabe von einem Thrombolytikum mit einem Oxazolidinon der Formel (I) zur Öffnung von thrombotisch verschlossenen Gefäßen bei koronarer Herz-erkrankung, transienten ischämischen Attacken, Hirnschlag, peripheren arteriellen Verschlusskrankungen und Lungenembolien verhindert ein weiteres Wachstum des Thrombus durch die Hemmung der Thrombinbildung und vermindert somit das Risiko eines erneuten Verschlusses. Darüber hinaus kann bei einer Kombinationstherapie mit einem Thrombolytikum und einem Oxazolidinon der Formel (I) die therapeutisch erforderliche Dosis des Thrombolytikums herabgesetzt werden, was zu einer Verringerung der Blutungskomplikationen führt und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber der Monotherapie darstellt.

10
15
20

Oxazolidinone der Formel (I) können auch in Kombination mit anderen antikoagulatorisch wirksamen Substanzen (Antikoagulantien) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Die Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) insbesondere mit Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin oder direkten Thrombin-Inhibitoren wie beispielsweise Hirudin führt zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung.

25
30

- Oxazolidinone der Formel (I) können darüber hinaus auch in Kombination mit plättchenaggregationshemmenden Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Bei einer Endothelläsion kommt es zur Wandhaftung und Aktivierung von Blutplättchen und zur gleichzeitigen Stimulierung der Blutgerinnung. Dies führt zur Entstehung von plättchen- und fibrinhaltigen Thromben wobei die Plättchen zur Stabilisierung des Fibringerüstes beitragen (J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, Seite 1151-1163 in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition, edited by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994). Die gleichzeitige Hemmung der Blutgerinnung und der Plättchenaggregation führt daher zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung. Für die Kombinationstherapie geeignet sind insbesondere Kombinationen eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern wie beispielsweise Aspirin, Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix); Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten; (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban.
- Für die Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, topical oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär).
- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Kombinationen enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

- 5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z.B. durch Mischen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Kombinationen in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 100 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, von der Art des Applikationsweges, der Art und Schwere der Erkrankung, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Es kann beispielsweise im Falle der Applikation größerer Mengen empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

20

25

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

30

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

- 5 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer
- 10 Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

- Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.
- 15

Beispiele

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

5 1. Physiologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I)

Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

10

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC₅₀-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

15

20

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

25

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

30

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO.

5 Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

10

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma

15 Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und

20 daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

25

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9

30

abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdopplung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

Beispiel	ED ₅₀ [mg/kg] p.o.	ED ₅₀ [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

5

b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu

10

15

20

Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

5

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

10

2. Physiologische Wirksamkeit der Kombinationen von Verbindungen der Formel (I)

a) In vivo Untersuchungen in einem Ratten-Thrombosemodell

25

Unter Narkose wurde bei Ratten (HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) die Arteria carotis freipräpariert. Ein mit einer wässrigen 10%igen FeCl_3 -Lösung (gelöst in 1N wässrige Salzsäure) getränktes Stück Filterpapier wurde vorsichtig unter das freipräparierte Gefäß geschoben, entsprechend der von Kurz et al. (Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research 60, 269-280, 1990) beschriebenen Methode. Nach 3 Minuten wurde das Stück Filterpapier entfernt. Die Arteria carotis wurde nach 15 Minuten entnommen, der Thrombus

30

abgelöst und sofort gewogen. Die Tiere (10 Ratten pro Gruppe) waren mit 1 mg/kg jeweils der einzelnen Wirkstoffe (Oxazolidinon der Formel (I) bzw. Kombinationswirkstoff) oder mit der Kombination von 1 mg/kg Oxazolidinon der Formel (I) und 1 mg/kg Kombinationswirkstoff vorbehandelt worden. Die Tiere der Kontrollgruppe waren mit dem entsprechenden Lösungsmittel behandelt worden. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test berechnet. Als statistisch signifikante Wirkung werden Werte mit $p < 0.05$ angesehen (Medical Statistics, MJ Campbell, D.Machin, Second Edition, John Wiley & Sons). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Synergistische antithrombotische Wirkung der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit einem Plättchenaggregationshemmer

Verminderung des Thrombusgewichts nach oraler Behandlung mit		
Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg]	Clopidogrel [1mg/kg]	Kombination der Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg] mit Clopidogrel [1mg/kg]
22 %	28 %	39 %
kein Effekt ($p > 0.05$)	kein Effekt ($p > 0.05$)	Wirkung ($p < 0.05$)

Wie in Tabelle 2 gezeigt, wird mit der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) wie der Verbindung aus Beispiel 44 mit einem Plättchenaggregationshemmer wie Clopidogrel eine synergistische Wirkung erzielt, d.h. beide Komponenten verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. In der Einzeldosierung waren beide Verbindungen bei der untersuchten Dosis unwirksam. Die Kombination beider Verbindungen führte dagegen zu einer signifikanten Verminderung des Thrombusgewichts. Durch die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einer plättchenaggregationshemmenden Substanz kann daher die antithrombotische Therapie erheblich verbessert werden.

B Herstellungbeispiele**Ausgangsverbindungen**

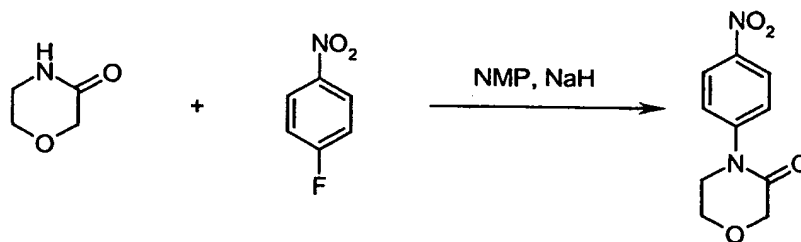
- 5 Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998,39,8483 beschrieben.

- 10 Die substituierten Aniline können erhalten werden, indem man z.B. 4-Fluornitrobenzol, 2,4-Difluornitrobenzol oder 4-Chlornitrobenzol mit den entsprechenden Aminen oder Amiden in Gegenwart einer Base umsetzt. Dies kann auch unter Verwendung von Pd-Katalysatoren wie Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (US3279880).
- 15

I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol

20



- In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtem-
- 25

peratur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt. Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen
5 der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.
10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,86 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4,08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4,49 (s, 2 H, CH₂CO), 7,61 (d, 2 H, ³J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, ³J=8,95 Hz, CHCH)
MS (r.I.%) = 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

15

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol

4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

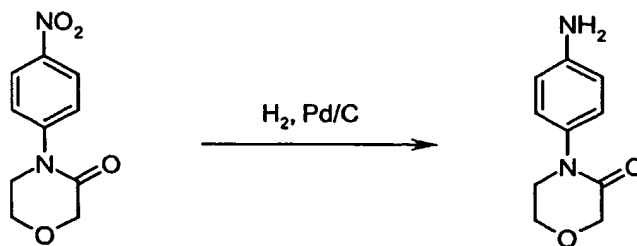
3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol

20 4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin

25



In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus
 5 Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,67 (m, 2 H, CH₂CH₂), 3,99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4,27 (s, 2 H, CH₂CO), 6,68 (d, 2 H, ³J=8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, ³J=8,71 Hz, CHCH)

MS (r.l.%) = 192 (100, M⁺), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

15

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)anilin

4-(N-Piperidonyl)anilin

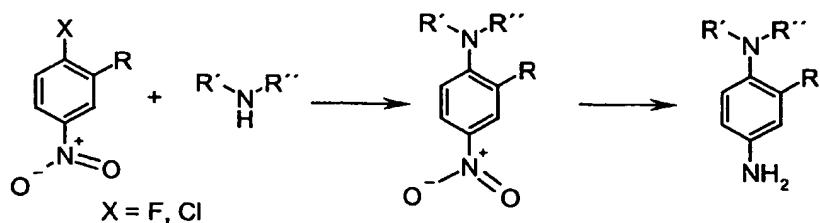
3-Fluor-4-(N-piperidonyl)anilin

20

4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)anilin

25 **Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen und 1-Chlor-4-nitrobenzolen mit primären oder sekundären Aminen und anschließender Reduktion**



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit
5 Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel
10 (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder Ethanol/Dichlormethan-Gemischen gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium
15 auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

20 Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit
25 Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

30 Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

III-1. Tert.-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat

MS (ESI): m/z (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

5 **III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

10 **III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

15 **III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

20 **III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

25 **III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

30 **III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

30 **III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat**

MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

III-9. [1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

5

III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamin

ausgehend von 2-Methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

15

III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilin

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

20

III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid

MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin

25 MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);

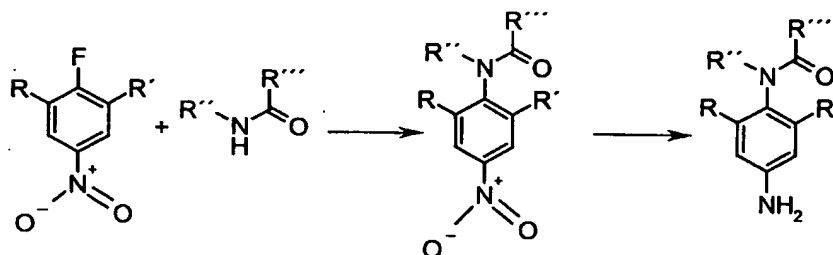
HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon

MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

30 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen mit Amiden und anschließender Reduktion



5

Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT gerührt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

15

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

20

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann

25

durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

5

IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinon

MS (ESI): m/z (%) = 245 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min

10

IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinon

MS (ESI): m/z (%) = 261 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinon

15

MS (ESI): m/z (%) = 227 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinon

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

20

HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzonitril

MS (ESI): m/z (%) = 218 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

25

IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinon

MS (ESI): m/z (%) = 211 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinon

ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinon

ausgehend von 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol:

MS (ESI): m/z (%) = 208 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinon

ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

15 MS (ESI): m/z (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinon

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 350 002):

20 MS (ESI): m/z (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

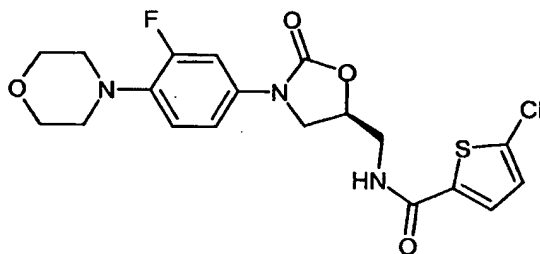
Synthesebeispiele

Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

5

Beispiel 1

Herstellung von 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

15

20

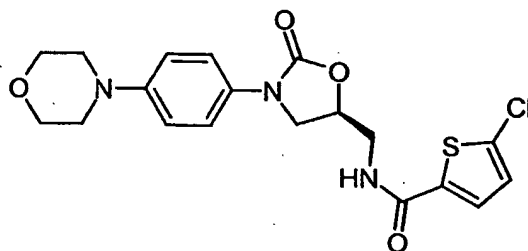
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

5 **Beispiel 2**

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



- 10 wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbamate über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

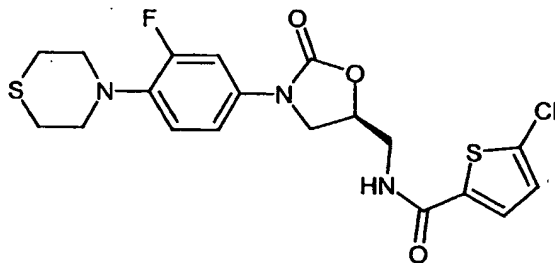
Smp.: 198°C;

IC_{50} -Wert = 43 nM;

- 15 R_f (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

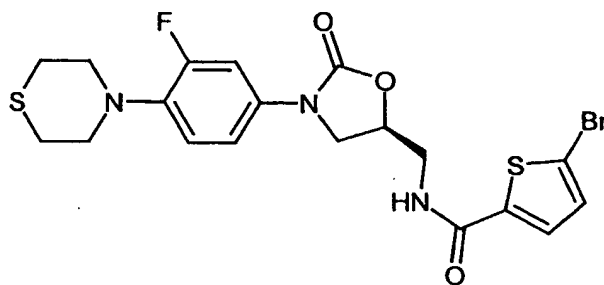
Smp.: 193°C;

5 Ausbeute: 82 %;

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

10 **5-Brom-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

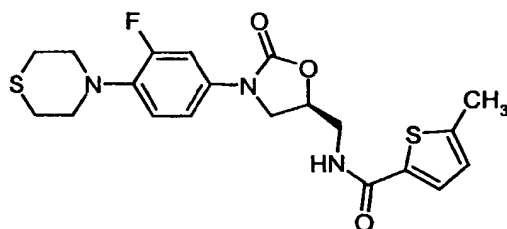


wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

15 Smp.: 200°C.

Beispiel 5

20 **N-(((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid**

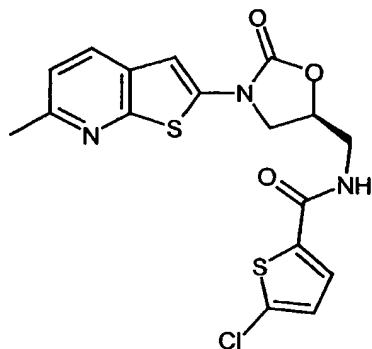


wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

Beispiel 6

- 5 **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

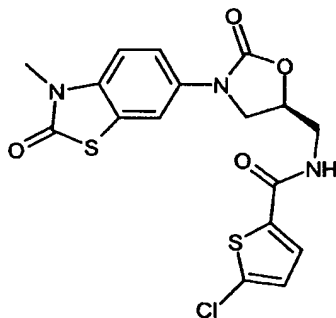


- 10 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

Beispiel 7

- 15 **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

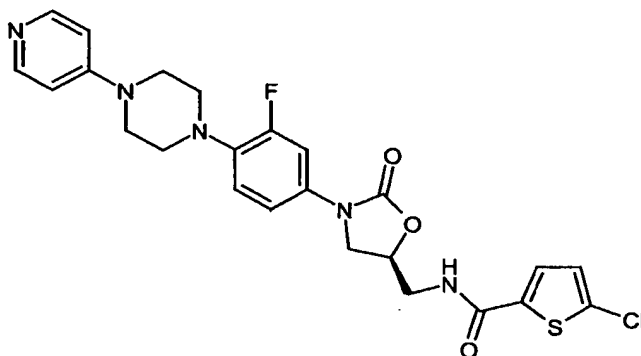


wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

5 **Beispiel 8**

5-Chloro-N-[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



10

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

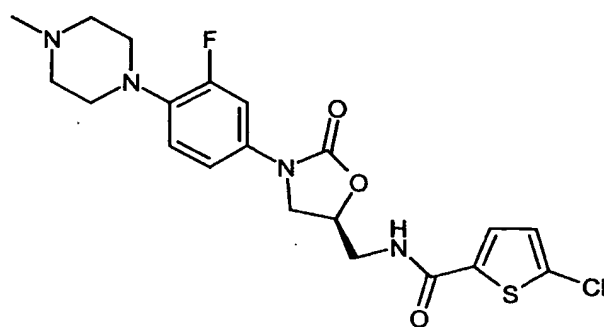
MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

15

Beispiel 9

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

5

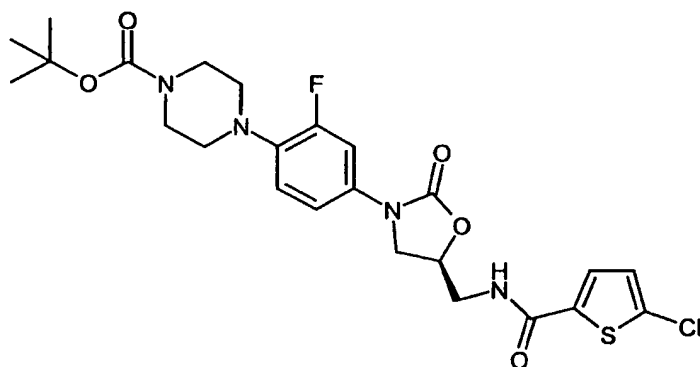


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

10

Beispiel 10

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



15

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

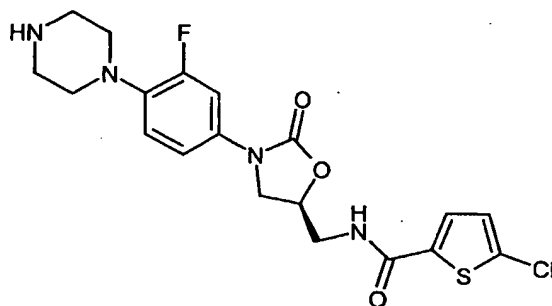
Smp.: 184°C;

5 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

Beispiel 11

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

10



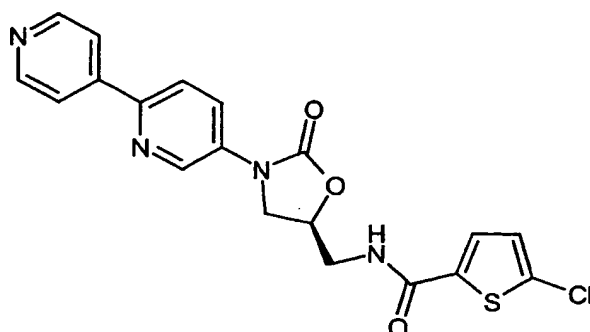
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

15 IC₅₀-Wert = 140 nM;

¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



5

wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

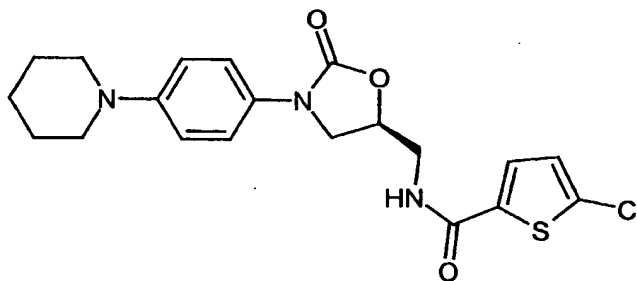
R_f (SiO₂, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

10

Beispiel 13

5-Chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



15

wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

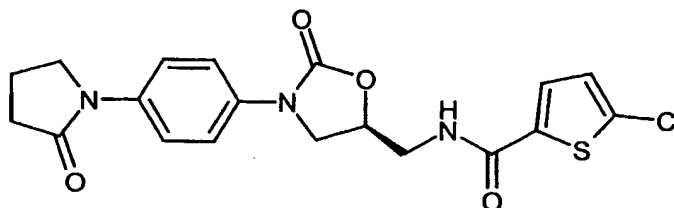
R_f (SiO₂, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.

Beispiel 17

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

5



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert $IC_{50} = 4$ nM auf (Testmethode für den IC_{50} -Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

Smp.: 229°C;
 R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);
 MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);
¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

25

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

5 4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ und verdampft
10 das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter
15 Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat hinzu. Anschließend
20 gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz
25 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

5 3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

10

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in
15 einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol)
20 Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

25

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16
30 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N'-(3-Dimethylamino-

propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

- 5 Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung.

10

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

- 15 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

20

IC₅₀=40 nM;

Smp.: 216°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

- 25 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

30

IC₅₀=270 nM;

Smp.: 181°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

5 **Beispiel 36**

5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

ausgehend von 2-Methyl-4-(4-morpholinyl)anilin (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.*
10 1948, 70, 2223):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC₅₀: 1.26 µM

15 **Beispiel 37**

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

ausgehend von 3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilin (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.*
20 1977, 66, 1204):

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]⁺, 100), Cl₂-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC₅₀: 33 nM

Beispiel 38

5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

5 ausgehend von 4-(4-Morpholinylsulfonyl)anilin (Adams *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI): m/z (%) = 486 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.07 (100).

IC₅₀: 2 μ M

10

Beispiel 39

5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

15 ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.10 (100).

IC₅₀: 0.84 μ M

20

Beispiel 40

5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

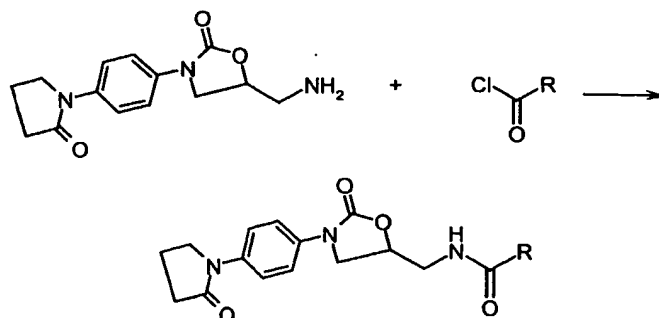
25

MS (ESI): m/z (%) = 444 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.22 (100).

IC₅₀: 90 nM

Allgemeine Methode zur Acylierung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit Carbonsäurechloriden.



5

Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1 molare Lösung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) und absolutem Pyridin (ca. 6 eq) in absolutem Dichlormethan getropft. Die Mischung wird ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ca. 5.5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, nach Verdünnen mit Dichlormethan/DMF (3:1) filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/DMF gewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-carboxamid**

20

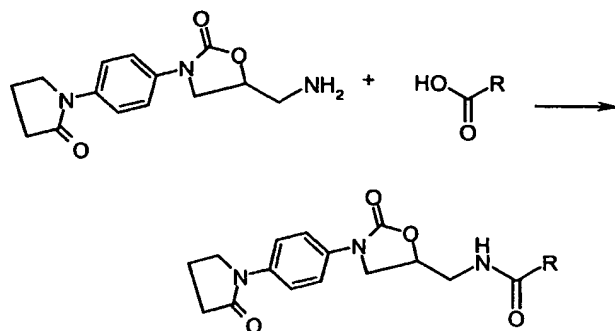
LC-MS (Methode 6): m/z (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS: rt (%) = 3.04 (100).

IC₅₀: 1.3 μ M

25

Allgemeine Methode zur Darstellung von Acylderivaten ausgehend von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und Carbonsäuren



5

Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden entsprechende Carbonsäure (ca. 2 eq) und eine Mischung aus absolutem Dichlormethan/DMF (ca. 9:1) gegeben. Nach ca. 15 min leichtem Schütteln bei Raumtemperatur wird 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) hinzugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt, bevor vom Harz abfiltriert (nachgewaschen mit Dichlormethan) und das Filtrat eingengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 42

5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

20

LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC₅₀: 0.16 μ M

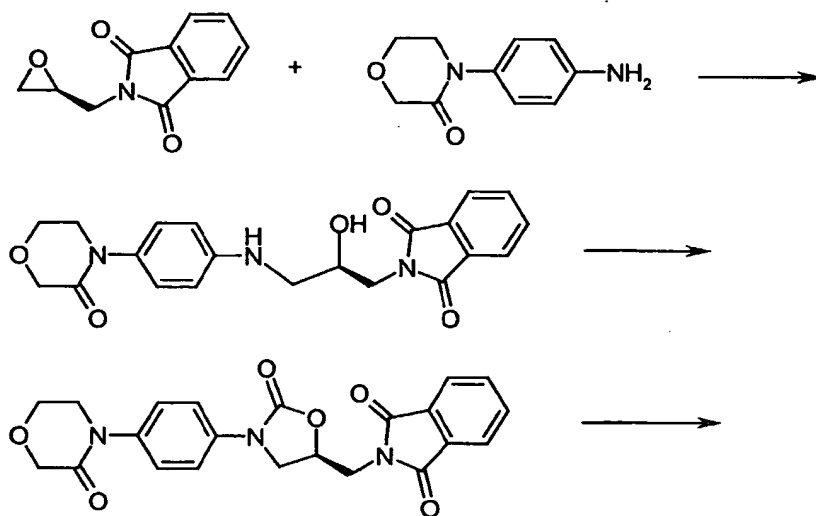
Beispiel 43

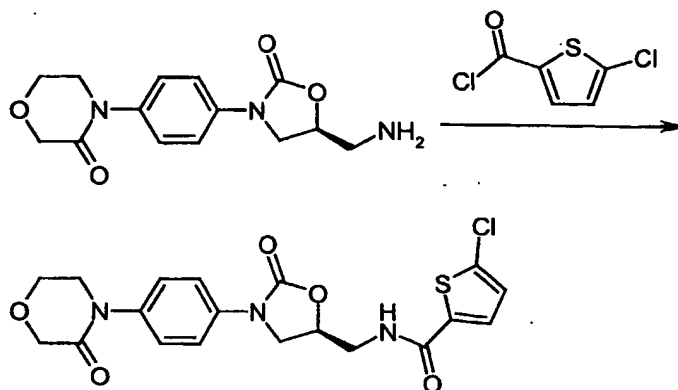
5-Bromo-*N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

- 5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);
 LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).
 IC_{50} : 0.014 μ M

Beispiel 44

- 10 **5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**





a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion:

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 418 ([M+Na]⁺, 84), 396 ([M+H]⁺, 93);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.34 (100).

b) 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion:

5 Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C
10 gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 422 ($[M+H]^+$, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.37 (100).

c) 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid:

20 Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

25

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige
30 Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte

Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

¹H NMR (DMSO-d⁶, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([M+H]⁺, 100, Cl-Muster);

HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 3.60 (100);

[α]_D²¹ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC₅₀: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

15 Beispiel 45

5-Methyl-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2M+H]⁺, 100), 416 ([M+H]⁺, 66);

20 HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.65 (100).

IC₅₀: 4.2 nM

Beispiel 46

25 **5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

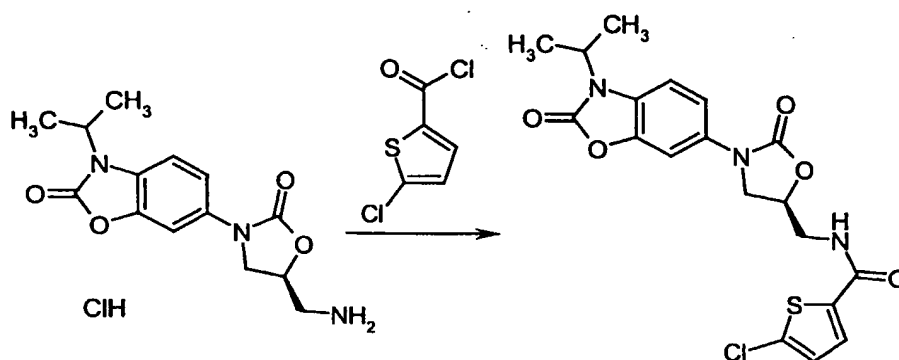
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([M+H]⁺, 100, Br-Muster);

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 0.3 nM

Beispiel 47

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid

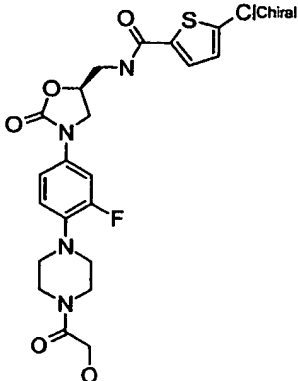
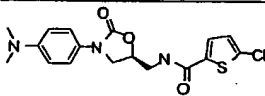
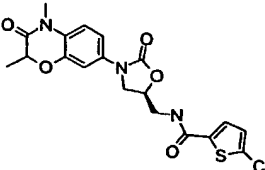
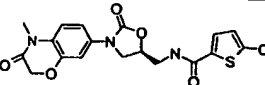
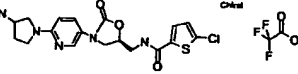
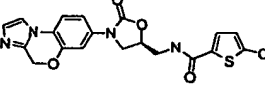


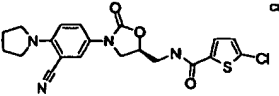
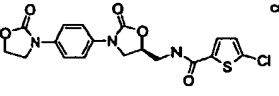
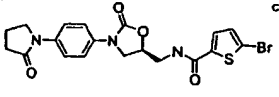
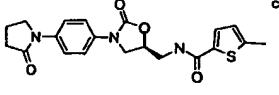
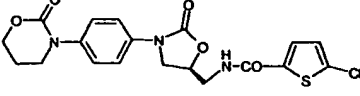
5

- 200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.
- MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
- HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

15

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

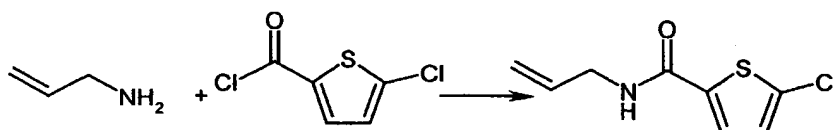
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino- benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
58		228-230	

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 und 58 bis 139 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

5 Beispiel 20

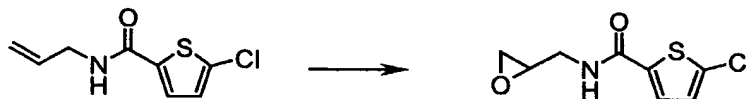
Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid



- 10 Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch
- 15 Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.
 Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);
 MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄, 100), 202 (M+H, 32);
 HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.96 min (98.9).

20 Beispiel 21

Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid



- 25 Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf

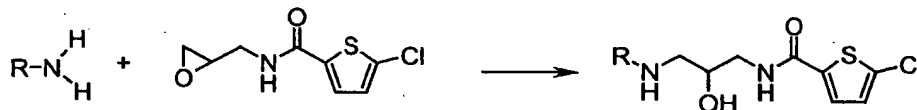
Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 253 ($\text{M} + \text{NH}_4$, 100), 218 ($\text{M} + \text{H}$, 80);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

- 10 **Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



15

Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

20

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5

MS (ESI): m/z (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.87 min (97.9).

Beispiel 23

10 **5-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.04 min (100).

15 **Beispiel 24**

5-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.12 min (100).

20

Beispiel 25

5-Chloro-*N*-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.60 min (95.4).

Beispiel 26

5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

Beispiel 58

- 10 ***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):

- 15 MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).

Beispiel 59

- 20 ***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-phenyl-carbamate**

Ausgehend von *N-tert*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenyldiamin:

- MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).

- 25 **Beispiel 60**

***tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbamate**

- 30 Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.57 (97).

Beispiel 61

5 **5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

800 mg (3.8 mmol) 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinon und 700 mg (3.22 mmol) 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Ethanol und 1 ml Wasser 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, saugt von ausgefallenen Kristallen nach Behandeln mit Essigester ab und erhält durch Chromatographie der Mutterlauge 276 mg (17 % d. Th.) der Zielverbindung.

R_f (Essigester): 0.25.

15

Beispiel 62

(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

ausgehend von Anilin:

20 MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.79 (100).

Beispiel 63

25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon:

MS (ESI): m/z (%) = 410 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.58 (100).

30

Beispiel 64

***N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamid:

MS (ESI): m/z (%) = 408 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.77 (100).

Beispiel 65

10 ***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

MS (ESI): m/z (%) = 382 ($M+H$, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

Beispiel 66

5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

20

ausgehend von 4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

MS (ESI): m/z (%) = 378 ($M+H$, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

25

Beispiel 67

Tert.-butyl 1-{4-[(3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino}-2-hydroxypropyl)-amino]phenyl}-L-prolinat

30 MS (ESI): m/z (%) = 480 ($M+H$, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

Beispiel 68

1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-4-piperidincarboxamid

5

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

Beispiel 69

10 1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-3-piperidincarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

15

Beispiel 70

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(4-oxo-1-piperidiny)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 71

25 1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-L-prolinamid

MS (ESI): m/z (%) = 423 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 72

5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 73

10 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

15 **Beispiel 74**

Ethyl-1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino}phenyl}-2-piperidincarboxylat

20 MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

Beispiel 75

5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

Beispiel 76

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).
HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

Beispiel 77

10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.30 min.

15 **Beispiel 78**

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

Beispiel 79

25 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}-2-hydroxy-propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 444 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

Beispiel 80

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

Beispiel 81

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

- 15 **Beispiel 82**

5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

Beispiel 83

- 25 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 84

5-Chloro-N-(3-([3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 85

- 10 **5-Chloro-N-(3-([3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

- 15 **Beispiel 86**

N-(3-([3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 87

- 25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-([3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 88

N-(3-{{3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

- 10 **N-(3-{{3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

- 15 **Beispiel 90**

5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 91

5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

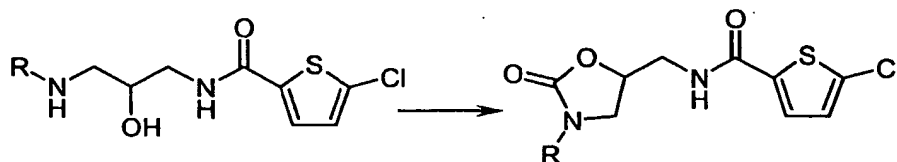
Beispiel 91a**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

5 Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.66 min.

10 **Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



20 Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

25 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

N-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

5 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.33 min (100).

Beispiel 28

5-Chloro-N-[[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

10

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.13 min (100).

Beispiel 29

15 ***5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid***

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

20

Beispiel 30

5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

Beispiel 92

***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbammat**

- 5 ausgehend von Beispiel 58:
MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.51 (98.5).

Beispiel 93

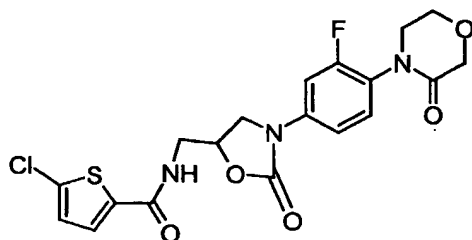
- 10 ***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbammat**

- ausgehend von Beispiel 59:
MS (ESI): m/z (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);
15 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.41 (100).

Beispiel 94

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbammat**

- 20 ausgehend von Beispiel 60:
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.97 (100).

Beispiel 95**5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5

260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan
 10 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

15 *NMR* (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 3.6-3.7 (m, 4H), 3.85 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, thiophen), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t, 1H, CONH).

Beispiel 96**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI): *m/z* (%) = 359 ([M+Na]⁺, 71), 337 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 4.39 (100).

25 IC₅₀: 2 μM

Beispiel 97

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

5 ausgehend von Beispiel 63:

MS (ESI): m/z (%) = 458 ([M+Na]⁺, 66), 436 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.89 (100).

IC₅₀: 1.4 nM

10 **Beispiel 98**

N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

ausgehend von Beispiel 64:

15 MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+Na]⁺, 55), 434 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.05 (100).

IC₅₀: 50 nM

Beispiel 99

20 **N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

25

Beispiel 100

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

Beispiel 101

- 10 **Tert.-butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

- 15 **Beispiel 102**

1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-4-piperidincarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 103

- 25 **1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

Beispiel 104

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidiny]phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H₂O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 105

- 10 **1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

15

Beispiel 106

5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

Beispiel 107

- 25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

Beispiel 108

Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidincarboxylat

5 MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);
HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

Beispiel 109

10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidiny]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

15 **Beispiel 110**

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

Beispiel 111

5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Beispiel 112

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

10 **5-Chloro-N-((3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

15 **Beispiel 114**

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

Beispiel 115

25 5-Chloro-N-((3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

Beispiel 116

5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

15 **Beispiel 118**

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

Beispiel 119

5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 120

N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 465 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

Beispiel 121

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 452 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

- 15 **Beispiel 122**

N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

Beispiel 123

- 25 **N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 451 (M+H, 100);
HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

Beispiel 124

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

Beispiel 125

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

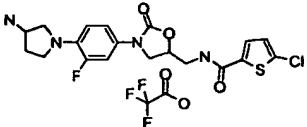
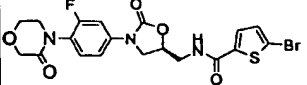
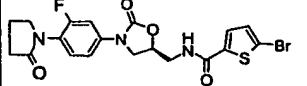
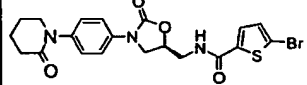
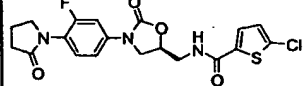
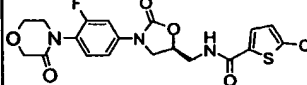
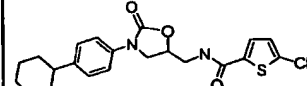
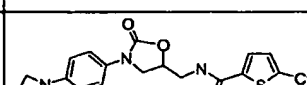
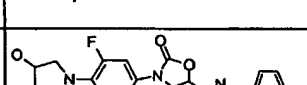
15 **Beispiel 125a**

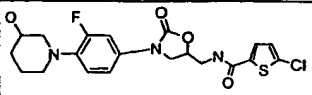
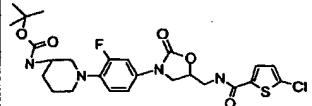
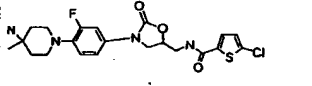

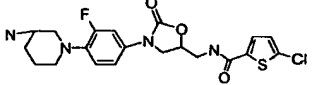

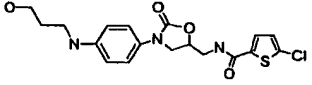
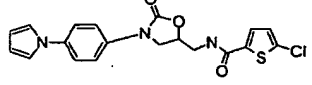
5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

25

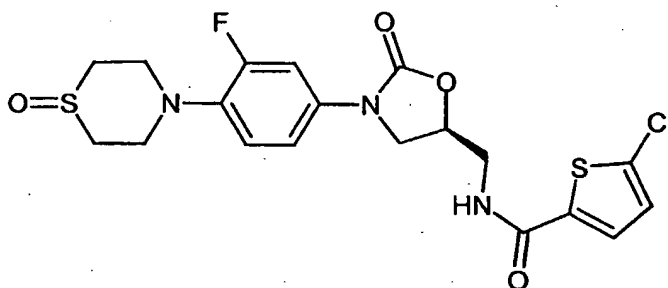
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
134	 <p>aus 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J. Amer. Chem. Soc 1960; 82, 1988).</p>	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

Beispiel 14

- 5 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 10 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat
- 15 wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

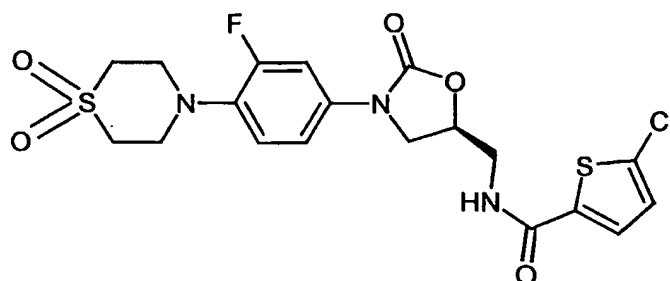
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

- 20 IC₅₀-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

Darstellung von 5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]⁶,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5

Man versetzt 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

15

Smp.: 238°C;

R_f (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC₅₀-Wert = 210 nM;

20 MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 16**5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid**

- 5 wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.
- MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

- 10 Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

- Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten**
- 15

- Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.
- 20

- Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.
- 25

- Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung
- 30

gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

10

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

Beispiel 32:

15

5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

20

Beispiel 33:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

25

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

Beispiel 34:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

Beispiel 35:

10 **N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

15 **Beispiel 140**

5-Chloro-N-({3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 141

25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 142

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 143

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

- 15 **Beispiel 144**

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

Beispiel 145

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

Beispiel 146

N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 469 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 147

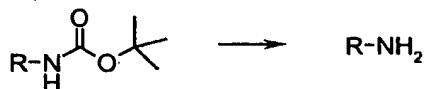
- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

- 15 Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von BOC-Aminoschutzgruppen:

Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):

20



- 25 Zu einer eiskühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Tri-
fluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung ent-
fernt und die Mischung ca. 2-3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung ein-
geengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan
oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogen-
carbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird
30 mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat

getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

Beispiel 148

***N*-(3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.68 (98).

IC₅₀: 2.2 μM

Beispiel 149

***N*}-[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 93:

MS (ESI): m/z (%) = 352 (M+H, 25);

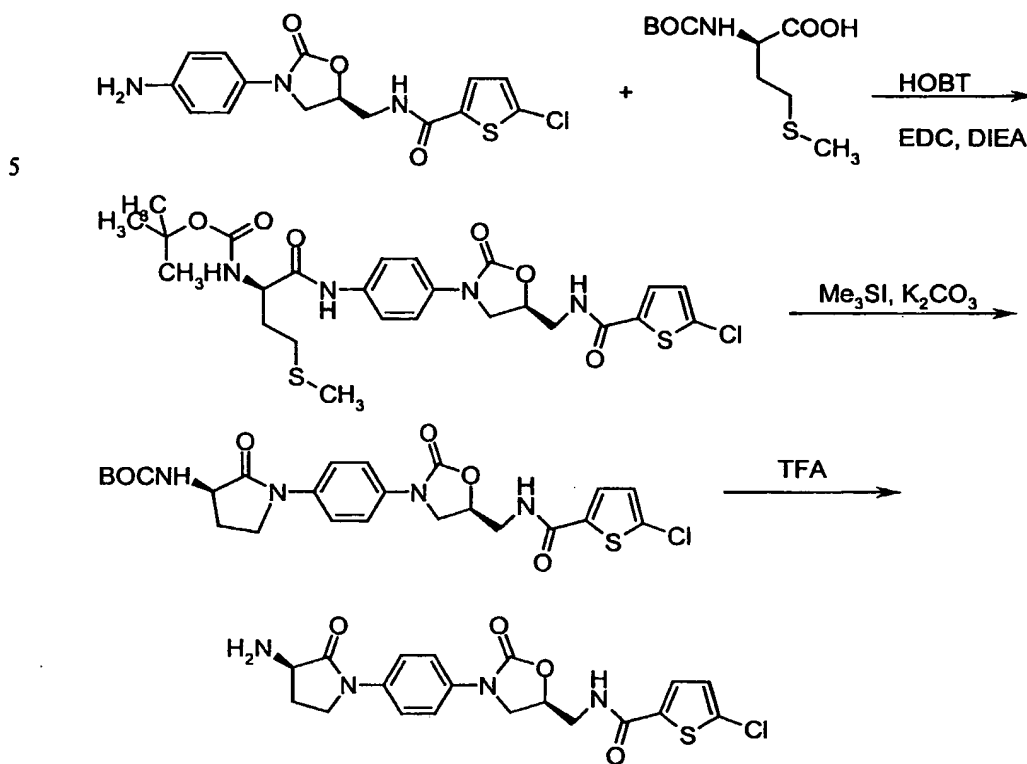
HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.50 (100).

IC₅₀: 2 μM

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

Beispiel 166

N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat



N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid

429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit

DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 – Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

5 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SM_e), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH₂NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

10

tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat

15 170 mg (0.292 mmol) N₂-(tert-butoxycarbonyl)-N₁-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

20

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s,1H).

25

N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat

Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und

30

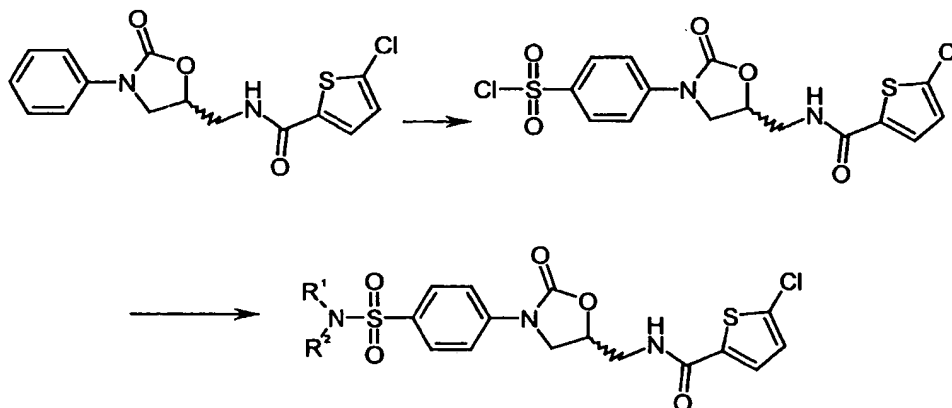
rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

5 R_f (SiO₂,EtOH/TEA=17:1) 0.19.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ =1.92-2.2 (m,1H), 2.4-2.55 (m,1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m,2H), 3.75-3.95 (m,3H), 4.1-4.3 (m,2H), 4.75-4.9 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s,3H, NH₃), 8.9 (t,1H,NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

15 **Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



20

Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschlie-

ßend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

5 Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

10 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 167

5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

15

MS (ESI): m/z (%) = 492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC₅₀: 0.5 μ M

20

Beispiel 168

5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 499 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

25

HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).

Beispiel 169

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

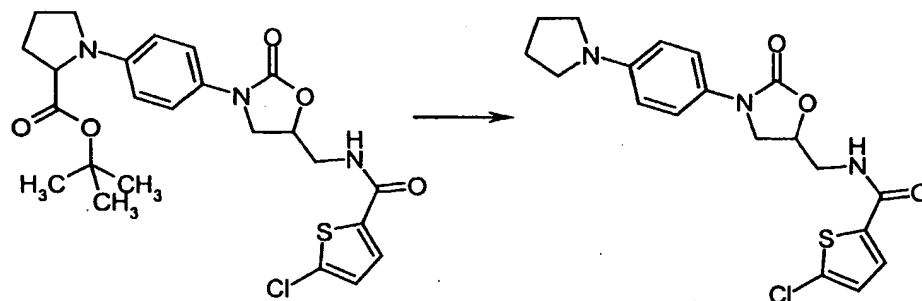
Beispiel 170

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 500 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

Beispiel 171

15 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



20

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natron-

25 lauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit Ether und 2 N Salzsäure

verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. wässr. NH}_3\text{-Lsg.} = 100/1/0.1$ bis $20/1/0.1$).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

5 MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): $rt = 3.81$ min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist
10 Minuten):

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C , Fluss = 0.75 mlmin^{-1} , Eluent: A = 0.01 M HClO_4 , B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

15

[2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C , Fluss = 0.75 mlmin^{-1} , Eluent: A = $0.01 \text{ M H}_3\text{PO}_4$, B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

20

[3] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C , Fluss = 0.75 mlmin^{-1} , Eluent: A = 0.005 M HClO_4 , B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

25

[4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C , Fluss = 0.6 mlmin^{-1} , Eluent: A = $0.6 \text{ g } 30\% \text{ige HCl/l Wasser}$, B = CH_3CN , Gradient: $0.0 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 9 \text{ min } 10\% \text{A}$

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

30

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, $3.5 \mu\text{m}$, Temperatur: 40°C , Fluss = 0.5 mlmin^{-1} , Eluent A = $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ Ameisensäure}$, Eluent B = Wasser + $0.1\% \text{ Ameisensäure}$, Gradient: $0.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 4 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 6 \text{ min } 90\% \text{A}$

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%

5 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%

10 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese

15

Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

20 5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu₃PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH,

25

30

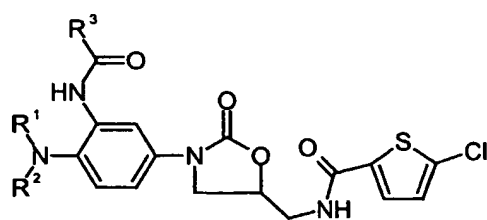
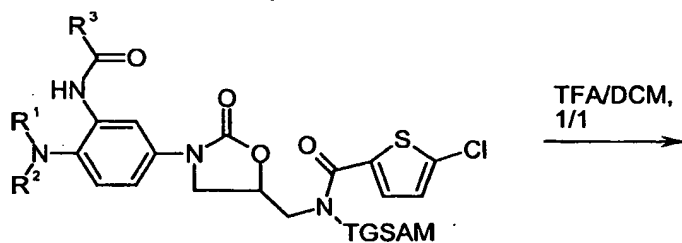
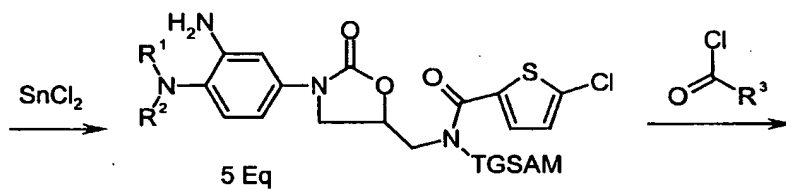
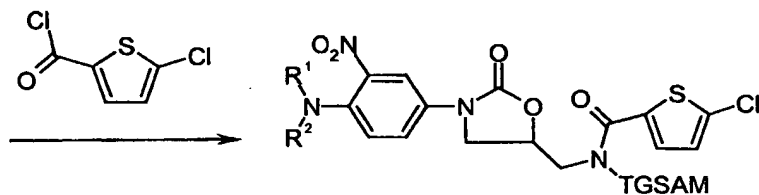
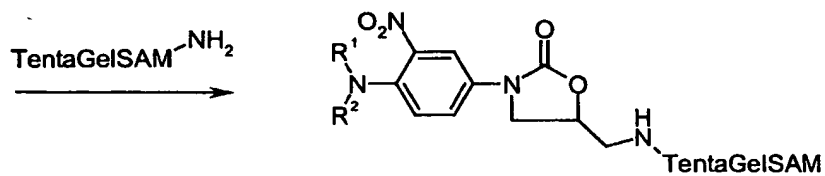
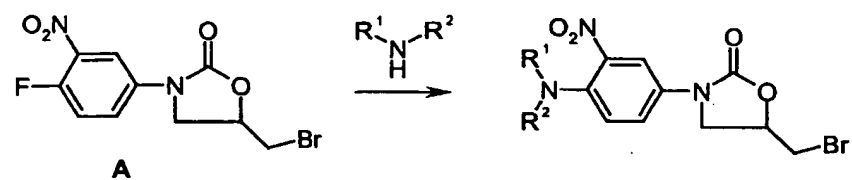
DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses

5 Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde

10 wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrock-

15 net. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.

- 125 -



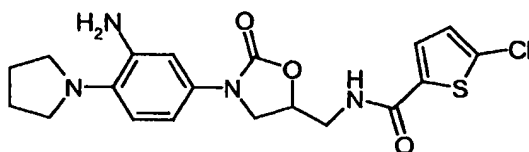
5

B

Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

Beispiel 172

N-((3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid



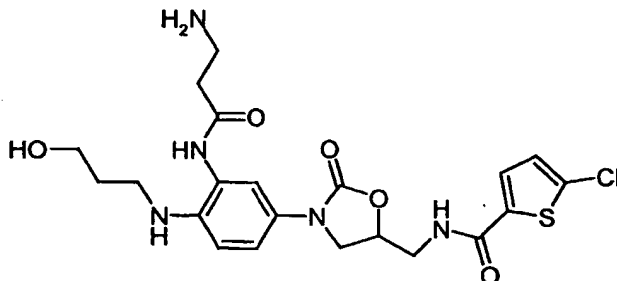
5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

Beispiel 173

N-[(3-{3-(β -Alanilamino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid



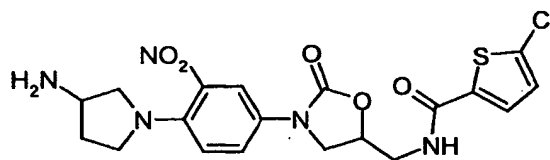
20

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

Beispiel 174

N-((3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid

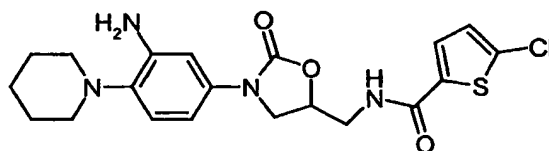


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 2.07–2.17, m, 1 H; 2.39–2.49, m, 1 H; 3.21–3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50–3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88–4.00, m, 2 H; 4.14 – 4.21, t, 1 H; 4.85 – 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

Beispiel 175

N-({3-[3-amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid



5

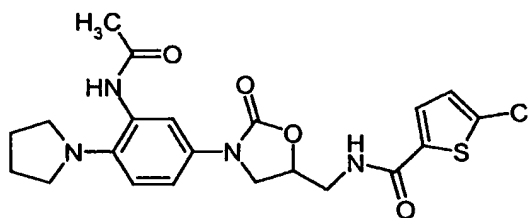
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch
10 Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

15

Beispiel 176

N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid



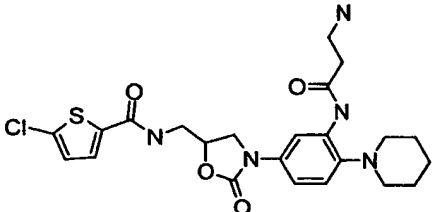
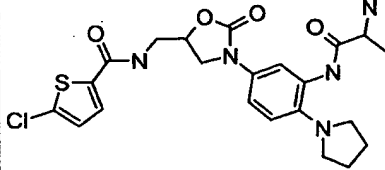
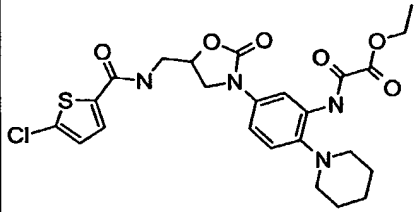
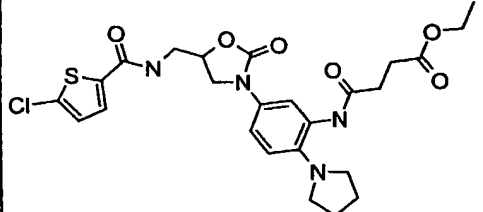
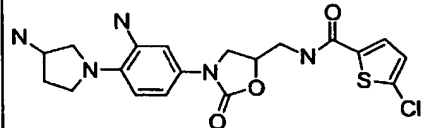
20

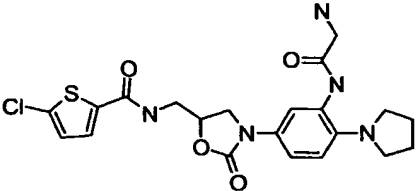
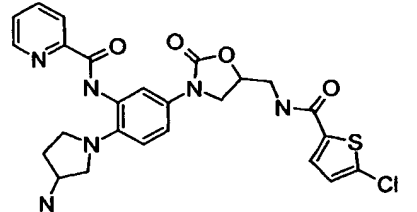
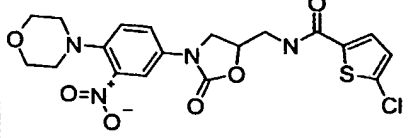
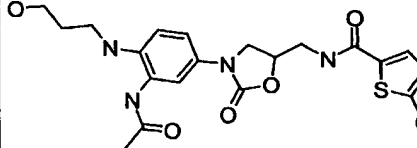
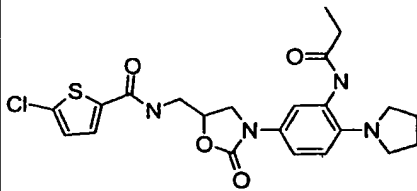
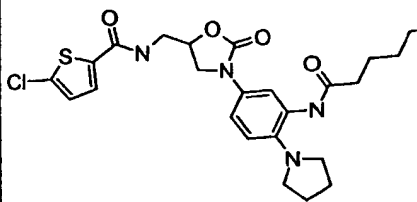
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethyl-

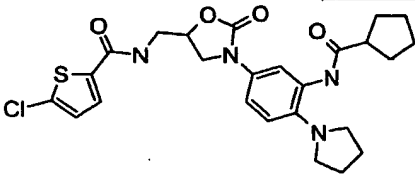
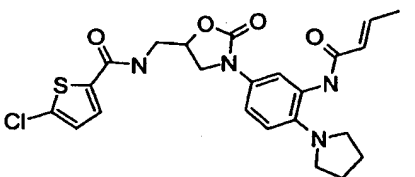
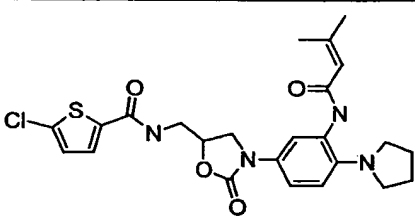
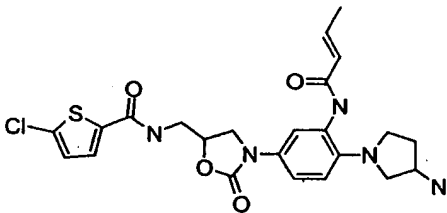
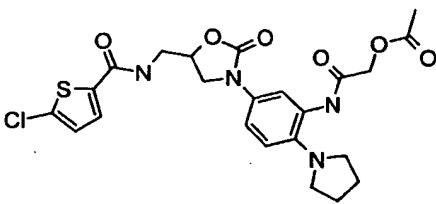
acetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

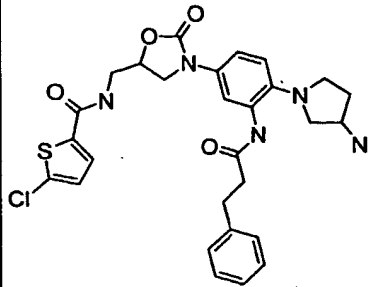
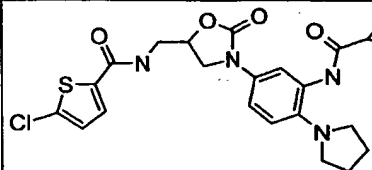
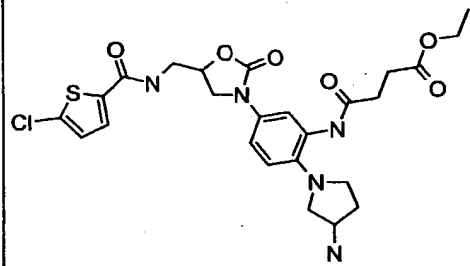
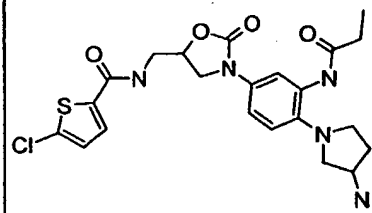
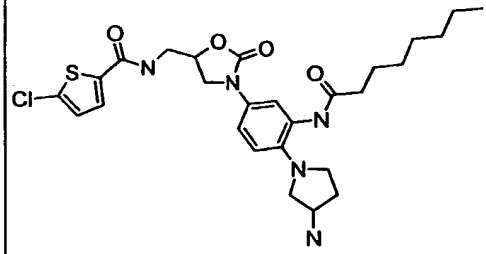
- 5 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

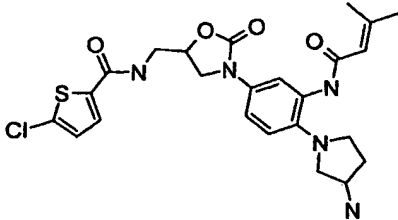
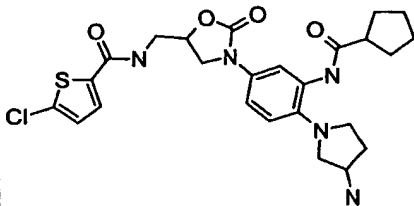
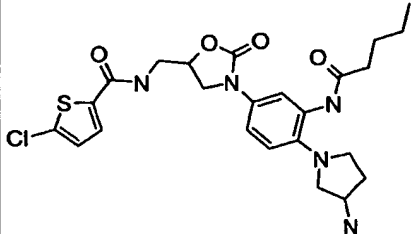
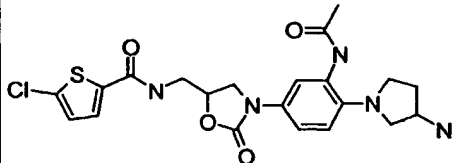
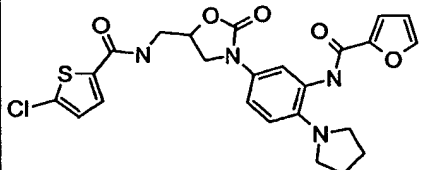
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

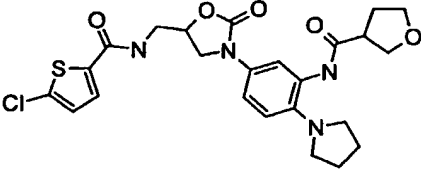
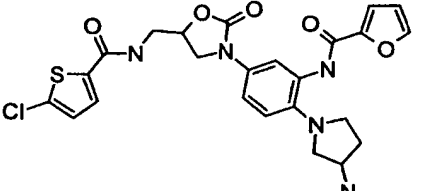
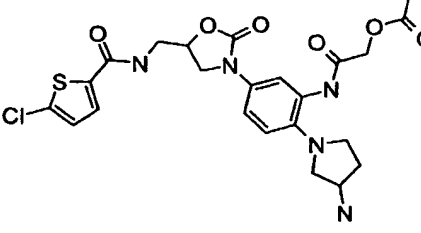
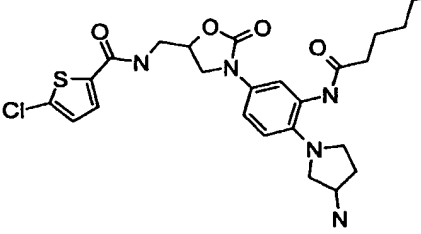
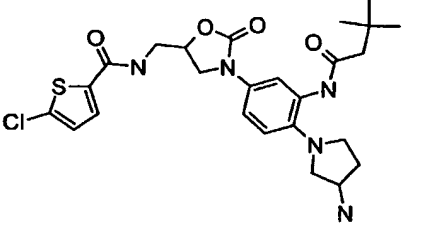
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

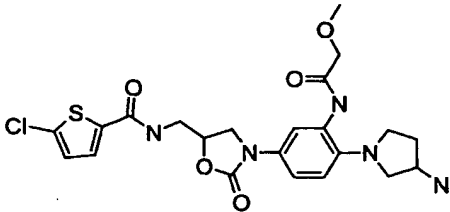
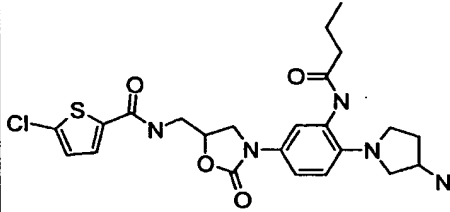
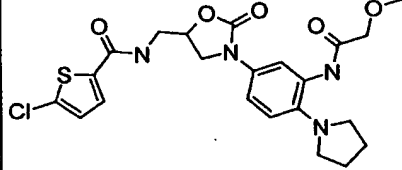
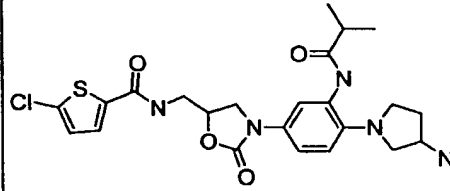
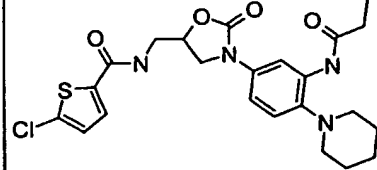
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

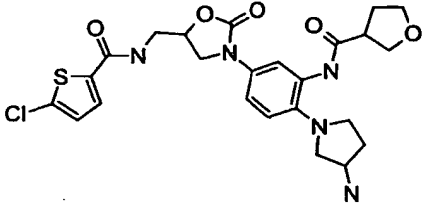
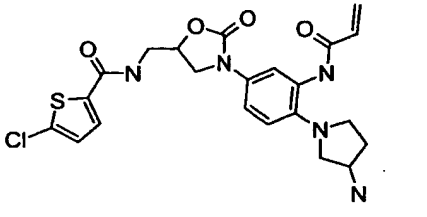
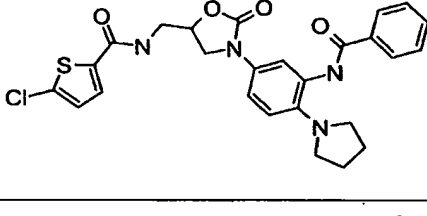
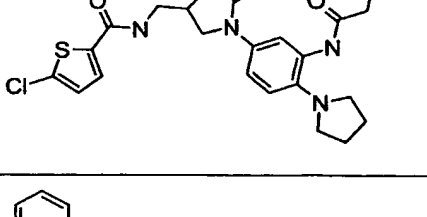
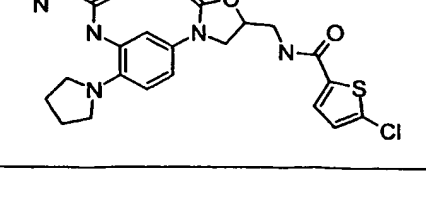
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

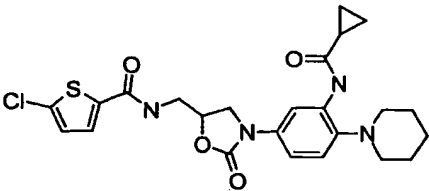
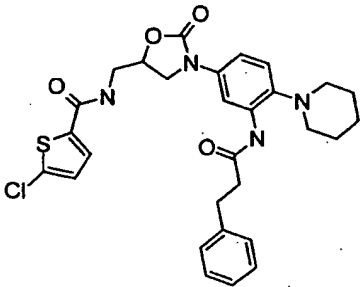
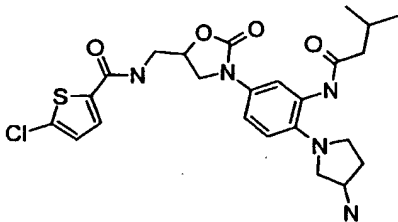
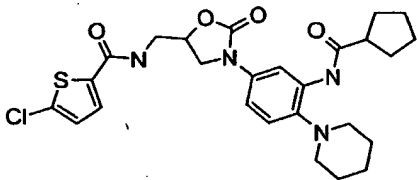
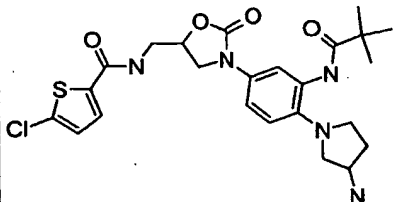
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

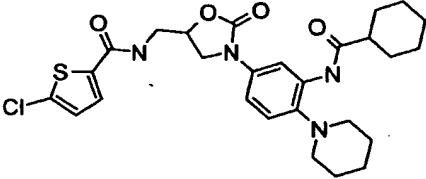
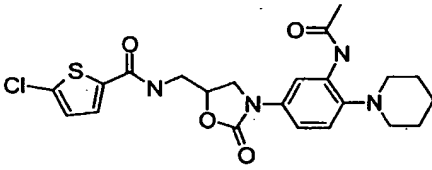
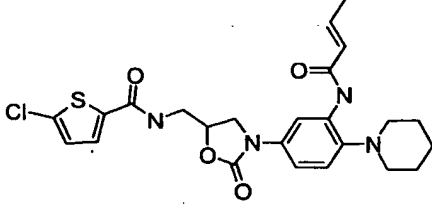
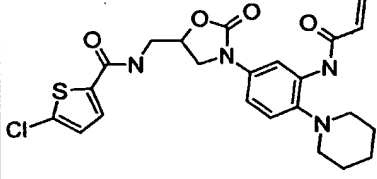
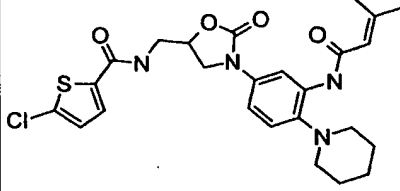
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

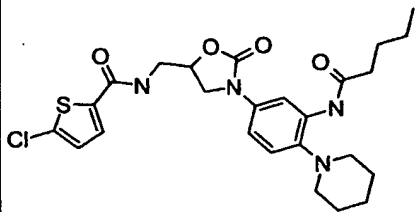
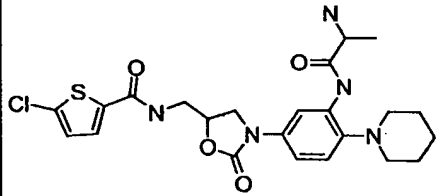
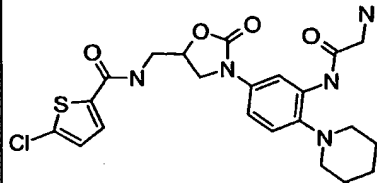
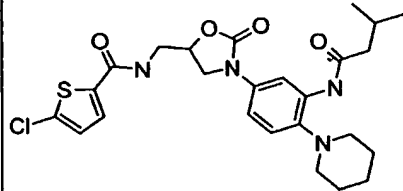
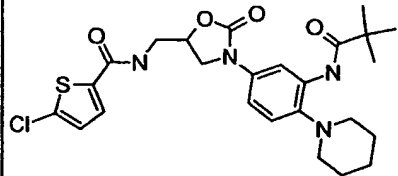
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

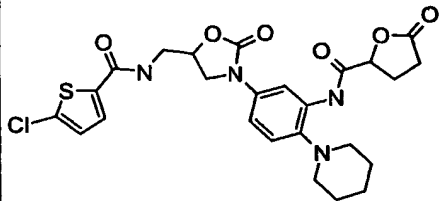
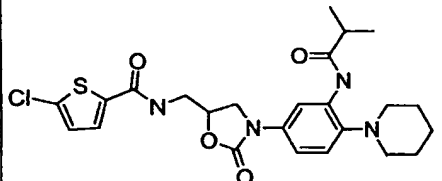
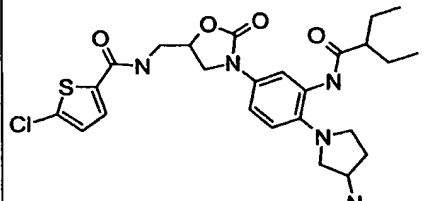
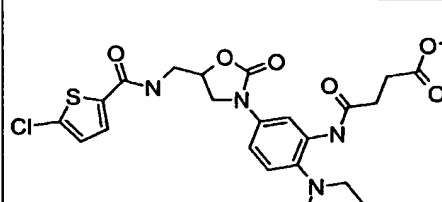
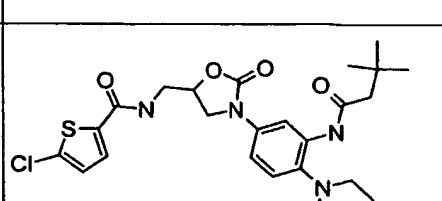
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

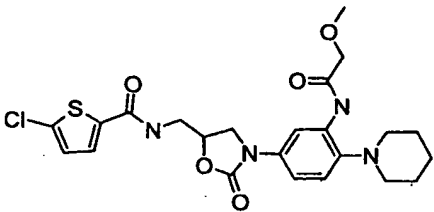
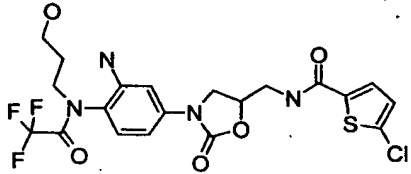
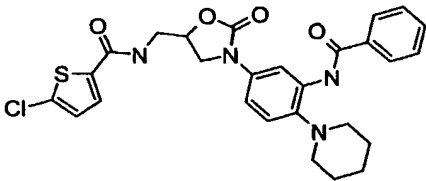
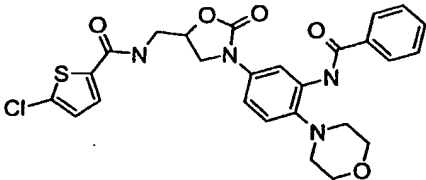
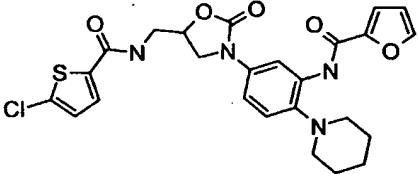
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

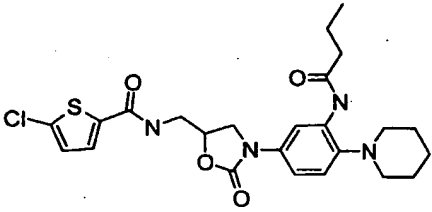
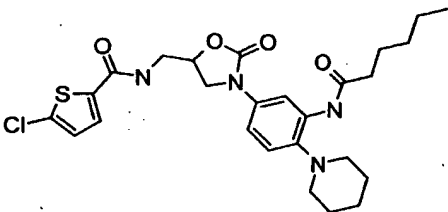
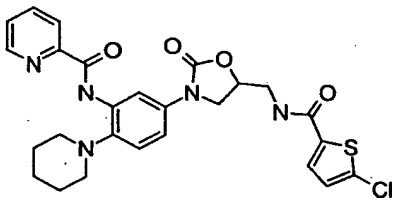
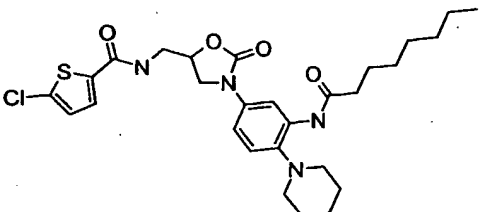
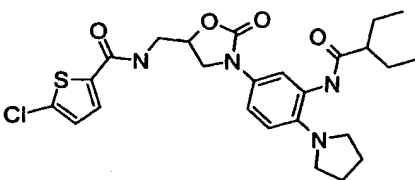
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

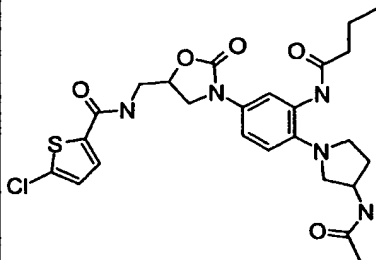
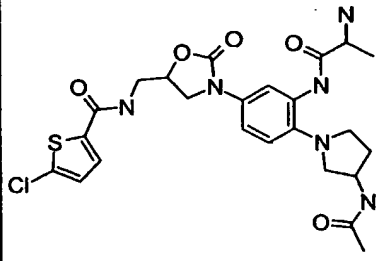
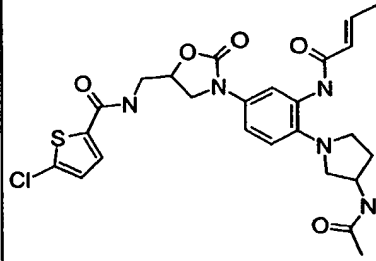
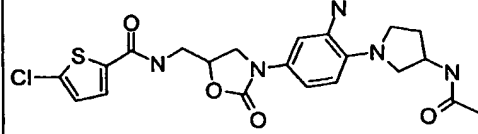
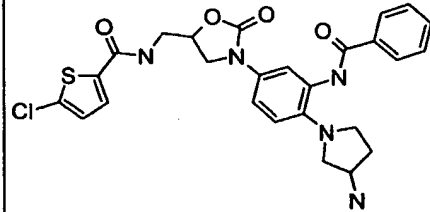
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

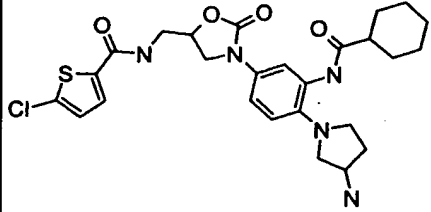
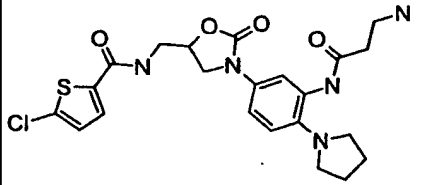
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/0,1 % Ameisensäure; Gradient:





5

Zeit	A: %	B: %	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

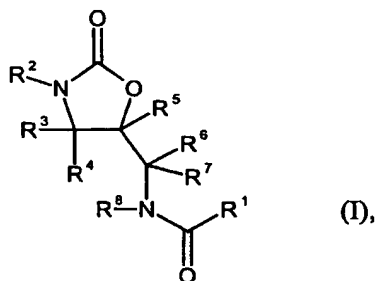
10

- 146 -

Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O
beinhalten, ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

Patentansprüche**1. Kombinationen enthaltend**

- 5 A) mindestens eine Verbindung der Formel (I)



in welcher

10

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

15

R² für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

20

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

25

wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

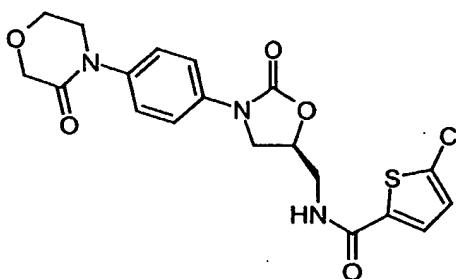
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen

und

B) mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.

2. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen ist.

3. Kombinationen nach Anspruch 1 oder 2, deren weitere pharmazeutische Wirkstoffe B) Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren sind.
5
4. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Oxazolidinone der Formel (I) und Kombinationswirkstoffe in geeigneter Weise kombiniert oder herichtet.
- 10 5. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
15
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
- 20 8. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
9. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.
25
30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06237

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24 June 1999 (1999-06-24) page 37, line 29-32; example 1 page 40, line 30,31;-example 1 page 45, line 35,36; example 2 page 48, line 8,9; example 2 page 54, line 30-32; example 5 page 56, line 9-11; example 5 -----	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) examples 3,4; table 3 -----	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21 July 1999 (1999-07-21) page 4, line 1 -page 9, line 37 -----	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) claims 1-22 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/06237

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although Claim 5 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound.
2. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current Claims 1-9 relate to an extremely large number of possible compounds or methods or uses. In fact they comprise so many alternatives, variables, possible permutations and/or restrictions as to appear unclear (and/or too broadly formulated) (PCT Article 6) to the extent that a meaningful search becomes impossible. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is the compounds and methods as they are set forth in the examples, including closely related homologous compounds, etc., or in the description on page 3 et seq. in combination with the component B indicated on page 30.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 AU 2841401 A WO 0147919 A1 NO 20023043 A	05-07-2001 09-07-2001 05-07-2001 14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE 10105989 A1 WO 02064575 A1	14-08-2002 22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1 AU 744002 B2 AU 1964799 A BR 9813477 A CA 2313651 A1 CN 1281451 T WO 9931092 A1 EP 1056743 A1 HU 0004353 A2 JP 2002508370 T NO 20002958 A PL 341008 A1 SK 8572000 A3 ZA 9811339 A	17-06-1999 14-02-2002 05-07-1999 24-10-2000 24-06-1999 24-01-2001 24-06-1999 06-12-2000 28-03-2002 19-03-2002 11-08-2000 12-03-2001 10-07-2001 08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT 209046 T AU 706628 B2 AU 5626196 A CA 2180296 A1 CN 1148492 A ,B CZ 9601982 A3 DE 69617116 D1 DE 69617116 T2 DK 753298 T3 EP 0753298 A1 ES 2165474 T3 HU 9601808 A2 IL 118778 A JP 9071540 A NO 962784 A NZ 286920 A PT 753298 T RU 2158607 C2 TW 474809 B US 5798375 A ZA 9605650 A	15-12-2001 17-06-1999 16-01-1997 04-01-1997 30-04-1997 15-01-1997 03-01-2002 29-08-2002 21-05-2002 15-01-1997 16-03-2002 28-04-1997 14-07-1999 18-03-1997 06-01-1997 24-06-1997 28-03-2002 10-11-2000 01-02-2002 25-08-1998 27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU 714618 B2 AU 3459597 A EP 0930076 A1 HU 9903166 A2 NO 990166 A NZ 333723 A US 2002013308 A1 CA 2261040 A1 CN 1230122 A CZ 9900102 A3 EP 1175902 A1 WO 9802183 A1 JP 10081632 A	06-01-2000 09-02-1998 21-07-1999 28-09-2000 15-03-1999 29-09-2000 31-01-2002 22-01-1998 29-09-1999 16-06-1999 30-01-2002 22-01-1998 31-03-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0930076	A	RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255	A 02-07-1996	DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06237

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) () 5. Juli-2001 (2001-07-05) Ansprüche 1-15; Beispiele 1-254 ---	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14. August 2002 (2002-08-14) Seite 3, Zeile 7 -Seite 10, Zeile 11; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-11 --- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
5. November 2002		15/11/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kling, I

Formblatt PCT/SA210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06237

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 37, Zeile 29-32; Beispiel 1 Seite 40, Zeile 30,31; Beispiel 1 Seite 45, Zeile 35,36; Beispiel 2 Seite 48, Zeile 8,9; Beispiel 2 Seite 54, Zeile 30-32; Beispiel 5 Seite 56, Zeile 9-11; Beispiel 5</p>	1-9
A	<p>US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12. Dezember 2000 (2000-12-12) Beispiele 3,4; Tabelle 3</p>	1-9
A	<p>EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21. Juli 1999 (1999-07-21) Seite 4, Zeile 1 -Seite 9, Zeile 37</p>	1-9
A	<p>US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2. Juli 1996 (1996-07-02) Ansprüche 1-22</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06237**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen oder Verfahren oder Verwendungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche, mögliche Permutationen und/oder Einschränkungen, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich die Verbindungen und Verfahren recherchiert wurden, z.B. wie diese in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen etc., oder wie in der Beschreibung auf Seite 3 und folgende in Kombination mit der auf Seite 30 angegebenen Komponente B.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 2841401 A	09-07-2001
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			NO 20023043 A	14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE 10105989 A1	14-08-2002
			WO 02064575 A1	22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
			AU 744002 B2	14-02-2002
			AU 1964799 A	05-07-1999
			BR 9813477 A	24-10-2000
			CA 2313651 A1	24-06-1999
			CN 1281451 T	24-01-2001
			WO 9931092 A1	24-06-1999
			EP 1056743 A1	06-12-2000
			HU 0004353 A2	28-03-2002
			JP 2002508370 T	19-03-2002
			NO 20002958 A	11-08-2000
			PL 341008 A1	12-03-2001
			SK 8572000 A3	10-07-2001
			ZA 9811339 A	08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT 209046 T	15-12-2001
			AU 706628 B2	17-06-1999
			AU 5626196 A	16-01-1997
			CA 2180296 A1	04-01-1997
			CN 1148492 A, B	30-04-1997
			CZ 9601982 A3	15-01-1997
			DE 69617116 D1	03-01-2002
			DE 69617116 T2	29-08-2002
			DK 753298 T3	21-05-2002
			EP 0753298 A1	15-01-1997
			ES 2165474 T3	16-03-2002
			HU 9601808 A2	28-04-1997
			IL 118778 A	14-07-1999
			JP 9071540 A	18-03-1997
			NO 962784 A	06-01-1997
			NZ 286920 A	24-06-1997
			PT 753298 T	28-03-2002
			RU 2158607 C2	10-11-2000
			TW 474809 B	01-02-2002
			US 5798375 A	25-08-1998
			ZA 9605650 A	27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU 714618 B2	06-01-2000
			AU 3459597 A	09-02-1998
			EP 0930076 A1	21-07-1999
			HU 9903166 A2	28-09-2000
			NO 990166 A	15-03-1999
			NZ 333723 A	29-09-2000
			US 2002013308 A1	31-01-2002
			CA 2261040 A1	22-01-1998
			CN 1230122 A	29-09-1999
			CZ 9900102 A3	16-06-1999
			EP 1175902 A1	30-01-2002
			WO 9802183 A1	22-01-1998
			JP 10081632 A	31-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0930076 A		RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255 A	02-07-1996	DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995